Aus der Abteilung für
Kieferchirurgie und Plastische Gesichtschirurgie
im Universitätsklinikum Steglitz
(Leiter: Professor Dr. Dr. Rudolf Stellmach)
der Klinik und Poliklinik für
Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

PROSPEKTIVE, KLINISCHE STUDIE ZUR INTRATUMORALEN IMMUNTHERAPIE MIT BCG-ZELLWANDPRÄPARATIONEN BEI PATIENTEN MIT PLATTENEPITHEL-KARZINOMEN DER MUNDHÖHLE

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnärztin Sabine Malchin
aus
Berlin
1985

Aus der Abteilung für
Kieferchirurgie und Plastische Gesichtschirurgie
im Universitätsklinikum Steglitz
(Leiter: Professor Dr. Dr. Rudolf Stellmach)
der Klinik und Poliklinik für
Zahn-, Mund-, Kiefer- und Gesichtchirurgie
des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

PROSPEKTIVE, KLINISCHE STUDIE ZUR INTRATUMORALEN IMMUNTHERAPIE MIT BCG-ZELLWANDPRÄPARATIONEN BEI PATIENTEN MIT PLATTENEPITHEL-KARZINOMEN DER MUNDHÖHLE

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnärztin Sabine Malchin
aus
Berlin

Referent: Prof. Dr. Dr. Jürgen Bier

Korreferent: Prof. Dr. Dr. Rudolf Stellmach

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.6.1985

Für Mami und Omi

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	7
2. FRAGESTELLUNG	14
3. MATERIAL UND METHODEN	16
3.1. Patientenauswahl	16
3.2. Randomisierung	16
3.3. Untersuchungsparameter vor der Therapie	18
3.4. Therapie der Patienten in Gruppe 1	20
3.5. Therapie der Patienten in Gruppe 2	21
3.6. Untersuchungen nach der Operation	21
3.7. Hauttests	21
3.8. Bestimmung der Zytotoxizität peripherer Blutlymphozyten	22
3.9. Statistik	23
4. AUSWERTUNG	24
4.1. Patientengruppen	24
4.2. Beobachtungszeiträume	27
4.3. Rezidiv- und Überlebensbeobachtung	27
4.4. Klinische Befunde	31
4.4.1. Reaktionen auf i.t. BCG-ZWP-Injektion	31
4.4.2. Körpertemperatur	44
4.4.3. Puls	46
4.4.4. Laborbefunde	47
4.4.5. Hauttests	50
4.5. Immunologische Befunde	52
4.6. Life-Table-Analysen	55

5. DISKUSSION 62
5.1. Klinische Beobachtungen 64
5.2. Immunologische Beobachtungen 67

6. SCHLUSSBEMERKUNG 69

7. ZUSAMMENFASSUNG 70

8. LITERATURVERZEICHNIS 71

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0061

1. EINLEITUNG

1920 gelang am Pasteur-Institut in Lille die Herstellung eines Impfstoffes gegen Tuberkulose. Durch Kultivierung züchtete man aus dem virulenten "Nocard"-Stamm von Mycobacterium tuberculosis bovis (KOCH, 1882) eine avirulente, apathogene Mutante des bovinen Tuberkelbakteriums, das nach seinen Erfindern "Bacillus bilié de Calmette-Guerin" (BCG) genannt wurde (GUERIN, 1957; Übersicht CRISPEN, 1974). Junge Kälber, die Calmette mit BCG immunisierte, blieben nicht nur tuberkulosefrei, sie widerstanden sogar ein Jahr nach der Impfung einer intravenösen Gabe virulenter Tuberkulosebakterien (CALMETTE, 1923).

1921 wurde BCG das erste Mal beim Menschen eingesetzt. Durch perorale Verabreichung gelang eine Immunisierung Neugeborener. Heute erfolgt die Applikation von BCG zur Tuberkuloseprophylaxe durch Skarifikation oder intradermale Injektion (EICKHOFF, 1977).

Neben der Anwendung von BCG zur Tuberkulose-Schutzimpfung findet BCG ein weiteres Einsatzgebiet in der Tumortherapie. Die Rolle, die Bakterien oder deren Toxine bei der Behandlung von Neoplasien spielen könnten, wird schon lange diskutiert. So wurden bereits vor 200 Jahren Vermutungen geäußert, daß akute, bakterielle Infektionen zu "Spontanremissionen" maligner Tumoren führen könnten (NAUTS, 1969 a, b). In diesem Zusammenhang gaben HALPERN et al. (1959) und BIOZZI et al. (1954) erste Hinweise auf eine Antitumorreaktivität von BCG. Mäuse und Ratten, die von ihnen systemisch mit lebenden Tuberkelbakterien infiziert wurden, zeigten gegenüber nichtbelasteten Tieren eine deutliche Inhibition des Tumorwachstums eines nachträglich überimpften T-8-Tumors (Ehrlich-Aszites). Um einem Tumorwachstum vorzubeu-

gen war es notwendig, die Tiere mindestens 7 Tage vor Tumorzelltransplantation zu infizieren (OLD et al., 1960; OLD et al., 1961).

Grundlage der sich daran anschließenden zahlreichen Tierversuche war die Frage, ob eine systemische BCG-Behandlung die Entstehung oder das Anwachsen transplantierter oder durch Karzinogene induzierter Tumoren verhindern könnte. Die Versuche ergaben nicht nur inhibierende Effekte. Einige Autoren beschrieben neutrales Verhalten der Tumortransplantate (HATTORI et MATSUDA, 1962; EILBER et al., 1971; FINKELSTEIN et al. 1972) und selten sogar ein progredientes Tumorwachstum (STJERNSWÄRD, 1968; WEISS, 1972; WEPSIC, 1981). Da sich aber bereits etablierte Tumoren einer systemischen Immuntherapie mit BCG gegenüber resistent zeigten, suchte man geeignetere Therapieformen.

In diesem Zusammenhang überdachte man die Beobachtungen COLEYs, der bereits 1896 über eine erfolgreiche Therapie spontaner maligner Tumoren berichtete. Wurden unterschiedliche menschliche Neoplasien mit bakteriellen Toxinen intratumoral behandelt, so zeigten sich ausgedehnte Regressionen, wenn in oder am Tumor durch das Toxin eine akute Infektion provoziert worden war. Dieses Behandlungsprinzip führte Anfang der siebziger Jahre zu dem Konzept der intratumoralen Tumortherapie mit BCG an experimentell erzeugten Tumoren.

ZBAR gelang 1971 der Nachweis einer erfolgreichen BCG-induzierten Tumortherapie. Sein heute noch gültiges und durch andere Wissenschaftler untermauertes Meerschweinmodell bewies die kurative Wirkung von einer intratumoralen BCG-Behandlung. In seinen Versuchen erhielten Inzuchtmeerschweinchen (strain-2) ein intradermales Transplantat von

10^6 syngenen Tumorzellen eines in die Aszitesform überführten, Diäthylnitrosamin-induzierten, hepatozellulären Karzinoms (Linie 10). Eine Woche nach Inokulation hatte sich ein Tumor von 1 cm Durchmesser mit einem Gewicht von ungefähr 100 mg etabliert. Die palpablen drainierenden Lymphknoten wiesen zu diesem Zeitpunkt schon Metastasen auf. Unbehandelt starben die Tiere innerhalb von 2 bis 3 Monaten an progredientem Tumorwachstum.In einer Vergleichsgruppe, die 8 Tage nach Tumortransplantation eine einmalige intratumorale Gabe von 10^7 lebend-BCG-Organismen erhielt, führte die Injektion bei über 60 % der Tiere zu einer kompletten Tumorregression und Elimination der Metastasen. Die geheilten Tiere wiesen sogar eine tumorspezifische Immunität auf, die bei Neubelastung mit homologen Tumorzellen ein Anwachsen verhinderte. Belastung mit einer anderen Tumorlinie (Linie 1) führte hingegen zu progredientem Tumorwachstum. Eine traumatisch bedingte Tumorregression konnte ausgeschlossen werden, da Tiere einer nur mit Lösungsmittel behandelten Kontrollgruppe innerhalb von 60 bis 90 Tagen an progressivem Tumorwachstum und Metastasierung starben.

Wichtige Voraussetzung in den Versuchen war ein enger Kontakt zwischen Tumor und BCG. BCG-Injektionen in der Umgebung des Tumors oder auf der kontralateralen Seite zeigten keinen kurativen Effekt.

Nachteile in der Verwendung des bis dahin gebräuchlichen lebend-BCGs zeigten sich sowohl in tierexperimentellen Studien (ZBAR et al., 1972 a; 1973), als auch in humanen Untersuchungen (SPARKS et al., 1973; ROSENBERG et al., 1976; 1978). Neben lokalen, massiven chronisch proliferierenden Entzündungen an der Injektionsstelle, beschrieben SPARKS et al. (1973; 1975; SPARKS, 1976; HUNT et al., 1973)

reflektorische Hypersensibilität, Leberschädigungen oder systemische BCG-Infektionen im Sinne einer BCGiose. ROSENBERG stellte bei 80 % der Patienten, denen zur Therapie eines malignen Melanoms BCG intratumoral injiziert wurde, vorübergehendes Fieber, Übelkeit und Erbrechen fest.

Alternativ führten ZBAR et al. (1972 a; 1974; 1976) in das oben beschriebene Tumor-Meerschweinchenmodell BCG-Zellwandpräparationen (BCG-ZWP) ein, die denselben kurativen Effekt wie lebend-BCG bewirkten, aber nicht von den oben beschriebenen Nebenwirkungen begleitet waren. Entscheidend für die erfolgreiche Behandlung mit BCG-ZWP war die Inkorporation der BCG-Zellwände (BCG-ZW) in Öltropfen einer Öl-in-Wasser-Emulsion. Die Einzelbestandteile der Emulsion (BCG-ZW, Öl, Emulgator und Kochsalz) zeigten sich in den Versuchen als therapeutisch ineffektiv.

Die von ZBAR gewonnenen Erkenntnisse sowohl für lebend-BCG als auch für BCG-ZWP wurden von BIER und Mitarbeitern bestätigt (BIER et al., 1981). In ihren experimentellen Meerschweinstudien wurden in das Planum buccale transplantierte Tumoren nach einmaliger intratumoraler Injektion einer BCG-ZWP eliminiert. Darüberhinaus konnten regional manifeste Metastasen nicht auswachsen, und es lag eine tumorspezifische Immunität bei erfolgreich behandelten Tieren vor. Neben den bisher aufgeführten Voraussetzungen bestimmen aber auch noch andere Faktoren den Erfolg der intratumoralen BCG-Therapie. So erwies sich die Tumorgröße als ein wesentlicher limitierender Faktor. ZBAR zeigte, daß bei geheilten Tieren die Tumorgröße 100 mg nicht überschritt, aber daß bei einem Tumorgewicht von 425 mg weniger als 20 % der Tiere überlebten.

Die Fähigkeit überhaupt eine Immunantwort entwickeln zu können, ist eine weitere Voraussetzung für die intratumorale Immuntherapie mit BCG. So zeigte HANNA et al. 1973, daß eine Tumorregression nicht möglich ist, sobald die tumortragenden Experimentaltiere durch eine Behandlung mit Antilymphozytenserum, Kortikosteroidgabe, subletaler Ganzkörperbestrahlung oder perinataler Thymektomie keine DTH (delayed type hypersensitivity) Reaktion auf PPD (purified protein derivate of tuberculin) mehr entwickeln können (HANNA et al., 1973; CHUNG et al., 1973). Außerdem erfordert eine erfolgreiche intratumorale Immuntherapie mit BCG eine ausreichende Anzahl bakterieller Bestandteile. Es besteht sogar eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Tumorzellzahl und der Menge des zu injizierenden BCG. ZBAR et al. (1972) wiesen nach, daß die Heilungsrate bei 95 mg schweren hepatozellulären Karzinomen mit steigender Anzahl BCG-Organismen bis zu 100 % betragen konnte.

In der Kombinationstherapie von Operation und BCG-Injektion ist der zeitliche Abstand zwischen Injektion und Tumorexzision von entscheidender Bedeutung für den Erfolg. SMITH und Mitarbeiter (1975) heilten Tiere mit etablierten Tumoren und axillären Lymphknotenmetastasen, sobald zwischen BCG-Injektion und lokaler Tumorexzision sieben Tage lagen. Erfolgte die BCG-Gabe erst einen Tag vor der Operation, konnte die Überlebensdauer zwar verlängert werden, aber die Tiere verstarben an Metastasen.

Der Mechanismus der durch BCG induzierten Antitumorreaktivität basiert auf extrem komplexen immunologischen Vorgängen, die im Wirtsorganismus ausgelöst werden. Interaktionen von T-Zellen wie zytotoxische Helfer- und Supressor-T-Zellen sowie B-Zellen, Makrophagen, NK (natural killer)-Zellen und unterschiedliche Mediatorsubstanzen sind dabei zu benennen.

KHALIL et al. (1975) und RAPPAPORT und KHALIL (1976) beschrieben lymphoproliferative Effekte nach systemischer BCG-Gabe in Thymus, Leber, Milz und Lymphknoten und bei lokaler Gabe Anreicherung von Lymphozyten an der Injektionsstelle und in den drainierenden Lymphknoten. Dies läßt sich durch eine direkte BCG-induzierte Proliferation begründen (MACKANESS et al., 1973) oder durch eine lymphozytäre Umverteilung im Körper.

Diese Lymphozyten sind unter anderem auch dafür zuständig, Mediatorsubstanzen freizusetzen (MELTZER, 1972), die ihrerseits eine Makrophagentätigkeit induzieren können. BCG-vermittelte NK-Zellaktivität wurde von TRACEY et al. (1977) nachgewiesen.

Diese vielfältige Stimulation der Immunabwehr führt zu einer Karzinogenese-Inhibition. So läßt sich durch BCG-Gabe einerseits die Immunabwehr bei normaler Ausgangslage steigern (LAPPE, 1968), andererseits läßt sich die karzinogeninduzierte Immunsuppression aufheben (PIESSENS et al., 1971).

Die direkte Umsetzung der Ergebnisse aus den oben beschriebenen Versuchen auf humane Therapiekonzepte ist nur bedingt möglich, da anders als bei artifiziell induzierten Tumoren im Meerschweinmodell, spontan auftretende Neoplasien therapiert werden sollen. Hier bot das vornehmlich bei Hereford-Kühen auftretende verhornende Plattenepithelkarzinom des Auges die Möglichkeit einer Tumortherapie mit BCG bei einem spontan entstehenden, lymphogen metastasierenden Karzinom. KLEINSCHUSTER et al. (1977) berichteten von Totalregressionen bei acht von einundzwanzig Tieren, die intratumoral mit BCG-ZWP behandelt worden waren. Sieben Kühe zeigten Teilregressionen des Tumors, drei Tiere reagierten nicht auf BCG.

In einer unbehandelten Kontrollgruppe kam es zu progredientem Tumorwachstum. Die Fortführung der Versuchsreihe ergab 1983, daß 26 % der immuntherapierten Tiere nach 2,5 Jahren Totalregressionen, 4 % Teilregression zeigten und 70 % nicht reagierten.

Parallel zu den Tierversuchen fand die Immuntherapie mit BCG in zahlreichen klinischen Studien Anwendung. Ein Vergleich der sowohl positiven als auch negativen Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit ist nur bedingt möglich, da die Modalitäten stark differierten. Unterschiedliche Primärtumoren, verschiedene BCG-Präparationen, unterschiedliche Applikationsweisen und Zeitpunkte der BCG-Injektion und die Dauer der jeweiligen Therapieart sind dabei nur einige Faktoren, die Einfluß auf die gewonnenen Daten ausüben.

Den eindringlichsten Erfolg verzeichneten in der humanen Erprobung von BCG MORTON und Mitarbeiter (1970; 1974). In siebenjähriger Laufzeit behandelten sie 151 Patienten mit metastasierendem malignen Melanom mit einer lebend-BCG-Immuntherapie. Durch intratumorale Injektion erreichten sie eine Totalregression von 90 % der injizierten Hautmetastasen, und es bildeten sich sogar 17 % der nichtinjizierten Metastasen zurück. 25 % dieser Patienten blieben zwischen 1 und 6 Jahren tumorfrei. Erfolge stellten sich dabei nur ein, wenn die Metastasen intrakutan lagen. Sobald subkutane oder viszerale Metastasen vorhanden waren, war kein Therapieerfolg ersichtlich (PLESNICAR und RUDOLF, 1982). Mehrere andere Arbeitsgruppen haben diese Beobachtungen bestätigt (BORNSTEIN et al., 1973; LIEBERMANN, 1974). Vergleichbare Studien für Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches mit BCG-ZWP liegen bisher nicht vor.

2. FRAGESTELLUNG

Anknüpfend an die Erfahrungen von ZBAR et al. (1972), der in seinen Meerschweintherapiestudien mit einer einzigen Injektion von lebend-BCG eine komplette Tumorregression und Elimination der Lymphknotenmetastasen erreichte, und aufgrund der Therapieerfolge von KLEINSCHUSTER et al. (1977) an spontanen Plattenepithelkarzinomen an Rinderaugen, stellte sich in der Kieferchirurgischen Abteilung des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin die Frage, ob sich mit BCG-ZWP ein Therapeutikum zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle bietet.

Klinische Studien anderer Autoren haben die therapeutische Wirkung von lebend-BCG auf Neoplasien bestätigt (MORTON et al., 1974). Um die bekannten Nebenwirkungen von lebend-BCG zu vermeiden, wurde eine BCG-ZWP verwendet, die sich im Tierexperiment als ebenso wirksam erwiesen hatte wie lebend-BCG (ZBAR et al., 1976; BIER et al., 1981).

Patienten mit einem vorher unbehandeltem, primären Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle wurden für eine prospektive Studie zur Immuntherapie mit BCG-ZWP randomisiert. In der Erkenntnis, daß Therapieerfolge in Korrelation zu der Tumorgröße stehen (ZBAR et al., 1976), wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, deren Tumoren das Stadium $T_2N_2M_0$ nicht überschritten hatten. Da außerdem BCG auf viszerale Metastasen keinen Einfluß auszuüben vermag (MORTON et al., 1974; HERSH et al., 1977), wurden in diesr Studie nur Patienten berücksichtigt, die frei von Fernmetastasen waren. Somit ergab sich für die zu behandelnden Patienten eine Tumorformel, die das Stadium $T_2N_2M_0$ nicht überschreiten durfte. Eine Gruppe dieser Patienten erhielt eine einmalige intratumorale Dosis einer BCG-ZWP mit anschließender chirurgischer Behandlung. Patienten einer Vergleichsgruppe

wurden ausschließlich chirurgisch therapiert. Ziel der Untersuchung war es, die lokale und allgemeine Wirkung von intratumoral injizierter BCG-ZWP zu beobachten.

Weiterhin wurden klinische, röntgenologische, hämatologische und biochemische Befunde der beiden Patientengruppen erhoben und vergleichend dokumentiert.

Darüberhinaus stellte sich die Frage, ob die präoperativ mit BCG-ZWP behandelte Patientengruppe gegenüber der Vergleichsgruppe ein verlängertes rezidivfreies Intervall und einen verlängerten Überlebenszeitraum aufweisen würde.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patientenauswahl

Die Studie setzt sich aus dem Patientengut des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, Abteilung für Kieferchirurgie und Plastische Chirurgie (Leiter: Prof. Dr. Dr. R. Stellmach), des Knappschaftskrankenhauses Bochum, Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Leiter: Prof. Dr. Dr. E. Machtens) und des Akademischen Krankenhauses Utrecht, Universitätsklinik für Mund- und Kieferchirurgie (Leiter: Prof. Dr. P. Egyedi) zusammen.

Bei Patienten mit Verdacht auf primäre Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle wurde zur Absicherung der Diagnose eine Probeexzision in Lokalanästhesie vorgenommen und histologisch untersucht. Der durch die klinische Untersuchung erhobene Tumorbefund durfte das Stadium $T_2N_2M_0$ nicht überschreiten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Tumoren schon zu einem früheren Zeitpunkt chirurgisch, chemotherapeutisch oder strahlentherapeutisch behandelt worden waren und Patienten mit nachgewiesenen Tumoren anderer Art und Lokalisation, Patienten mit schweren Infektionskrankheiten, Störungen der Blutgerinnung und anderen schwerwiegenden internistischen Erkrankungen. Das Alter sollte nicht unter 15 Jahren liegen und 80 Jahre nur in Ausnahmefällen überschreiten (Abb. 1).

3.2. Randomisierung

Nach histologischer Untersuchung einer Probeexzision des Tumors und klinischer Untersuchung der Patienten wurden

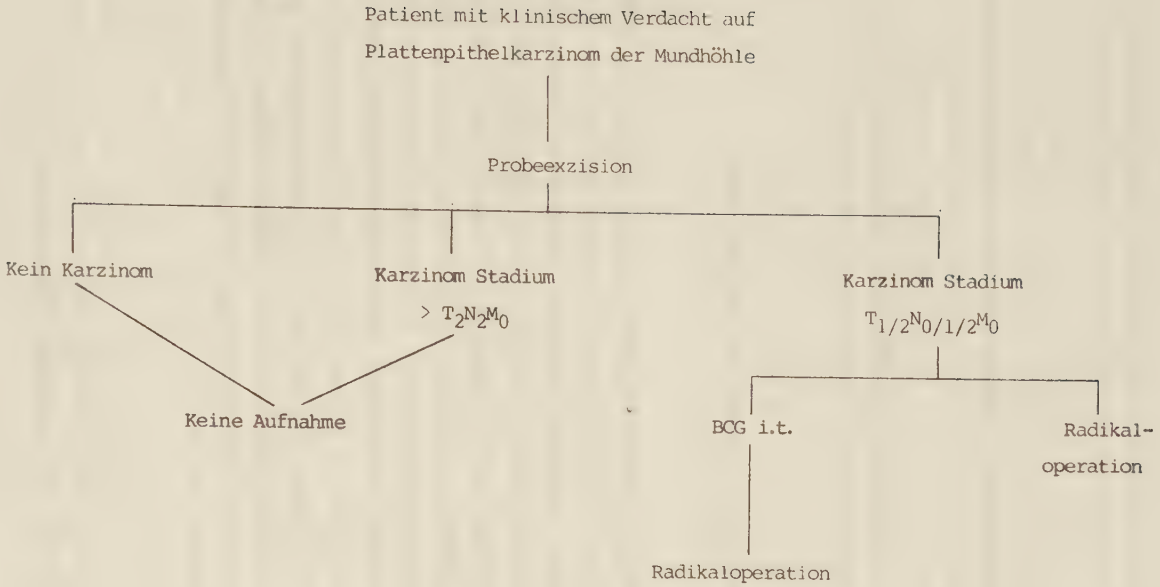

Abb. 1

Aufbau der prospektiven, randomisierten Therapiestudie zur präoperativen, intratumoralen BCG-ZWP-Therapie

diese über die Studie aufgeklärt und nach ihrem Einverständnis randomisiert.

Die Zuordnung erfolgte durch Ziehen verschlossener Umschläge, die eine der beiden Therapiearten enthielten.

Patienten der Gruppe 1 wurde zuerst intratumoral eine BCG-Zellwandpräparation injiziert und sie wurden in einem Zeitraum von drei bis sechs Wochen chirurgisch behandelt.

Patienten der Gruppe 2 wurden ausschließlich operativ therapiert. Die Operationen waren radikal intendiert.

3.3. Untersuchungsparameter vor der Therapie

Die prätherapeutischen Untersuchungen der Gruppe 1 (BCG-ZWP und Operation) und der Gruppe 2 (Operation) waren identisch. Nach vollständiger Anamnese, klinischer und histologischer Befundung und Aufklärung, wurde ein vollständiger hämatologischer und biochemischer Status (BB, Diff.-BB, Gerinnungsstatus, Kreatinin, Transaminasen, Gesamteiweiß, Serum-Protein-Elektrophorese, Glukose), ein kardiovaskulärer Status (EKG, Rö.-Thorax, teilweise auch OPMG) und ein Urinstatus erstellt. Ferner wurden Ganzkörperszintigramme im Institut für Nuklearmedizin im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin erstellt und ausgewertet. Darüberhinaus wurden Hautteste (s.u.) für DNCB (Dinitrochlorbenzol) und PPD (purified protein derivate) angelegt (siehe Tab. 1).

Die Patienten wurden zu Beginn für die Fotodokumentation en face, en profile und en detail fotographiert.

Tabelle 1

Zeitliche Sequenz klinischer und labortechnischer Untersuchungen

Untersuchungen	präthera-peutisch	Tage nach BCG-ZWP-Injektion					Tage nach OP (Gruppe 1 + 2)			
		1	3	7	14	vor OP	1,3,7	14	30	90,180,360,720
Klinischer Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hämatologischer Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochemischer Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kardiovaskulärer Status	X					X		X		X
Hauttests	X					X				X
Technetium-Ganzkörper-Szintigramm	X								X	
Photodokumentation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

3.4. Therapie der Patienten in Gruppe 1

Patienten der Gruppe 1 wurden zuerst intratumoral mit BCG-ZWP therapiert. Abhängig von der Größe des Tumors erhielten sie eine einmalige Injektion von 3 mg BCG-ZWP in einem Volumen zwischen 0,5 und 2 ml.

Die verwendete BCG-ZWP wurde nach der von RIBI et al. (1961) beschriebenen Methode hergestellt. Dabei werden lebende BCG-Organismen in einer gekühlten Hochdruckpresse zerstört, die Zellwände durch Dichtezentrifugation isoliert und anschließend gefriergetrocknet. Die dabei gewonnenen BCG-Zellwände (ZW; Charge 236) wurden nach der Methode von YARKONI et al. (1977) an Öltropfen (Drakeoil 6VR) gekoppelt. Die im Ultraschallwasserbad hergestellte Öl-in-Wasser-Emulsion enthielt in der Grundkonzentration 25 mg ZW/ml, 30 µl Drakeoil 6 VR/l, 2 µl Tween 80/ml). Für die i.t. BCG-ZWP Injektion wurde die Herstellung so modifiziert, daß eine Konzentration von 3 mg ZW/0,5 - 2 ml vorlag.

Die Wirkung der BCG-ZWP Injektion auf den Tumor und die drainierenden Lymphknoten wurde täglich kontrolliert. Nach einem festgelegten Untersuchungsschema wurden am 1., 3., 7., 14. Tag und vor der Operation die entsprechenden Laboruntersuchungen durchgeführt (Tab. 1).

Nach Abklingen des durch die i.t. BCG-Injektion hervorgerufenen Infiltrats wurde nach 3 bis 6 Wochen die radikal intendierte Operation durchgeführt.

Ausgehend vom Primärbefund wurde der Tumor entweder lokal entfernt oder es wurde in Kombination mit der Operation des Primärtumors eine suprahyoidale Lymphknotenausräumung bzw. Neck dissection durchgeführt.

3.5. Therapie der Patienten in Gruppe 2

Die Patienten der Gruppe 2 wurden ausschließlich chirurgisch therapiert. Das operative Vorgehen entsprach der Behandlungsweise der Patienten in Gruppe 1.

3.6. Untersuchungen nach der Operation

In Analogie zu den prätherapeutischen Untersuchungen wurde am 1., 3., 7., 14., 30., 90., 180. und 360. Tag nach der Operation und weiterhin in jährlichen Abständen nach dem oben genannten Untersuchungsschema verfahren (Tab. 1).

3.7. Hauttests

Bei Patienten der Gruppe 1 und 2 wurden DNCB- und PPD-Hauttests angelegt.

Mit DNCB (Dinitrochlorbenzol) wurde nach der Methode von EBSTEIN und KLINGMANN (1958) verfahren. 1000 µg DNCB wurden in 0,1 ml absolutem Aceton gelöst und auf einen im Durchmesser 2 cm großen gereinigten Hautbezirk des äußeren rechten Oberarms der Patienten beider Therapiegruppen aufgetragen. Nach Auftrocknung der Lösung wurde die Applikationsstelle 48 h mit einem Verband abgedeckt. Als primär DNCB-positiv wurden Patienten eingestuft, wenn 10 - 14 Tage nach Applikation eine erythematöse Veränderung auftrat. In Intervallen von 2 Wochen, 3, 6, 12 und 24 Monaten nach primärer Sensibilisierung wurden alle Patienten am kontralateralen Arm mit 4 verschiedenen Konzentrationen (100, 50, 25, 12,5 µg) DNCB in Kontakt gebracht und nach 48 h auf entsprechende Hautreaktionen untersucht.

Die PPD-Reaktivität (purified-protein-derivate) wurde mit Tuberkulin GT (Behring-Werke, Marburg, Deutschland) nach ROSENTHAL geprüft. Dabei wurde prätherapeutisch und 3 Monate nach erfolgter Therapie jeweils Tuberkulin GT der Stärke 1,0 (≙ 1 IE), 6 Monate nach der Therapie aufsteigende Konzentrationen bis zur Stärke 10 (≙ 10 IE) verwendet. Die Testsubstanz wurde in 1 ml physiologischer NaCl-Lösung mit 5 mg Phenol gelöst. 0,1 ml der Testlösung wurde intrakutan in die Vorderseite des rechten Unterarms und 0,1 ml des Lösungsmittels zur Kontrolle in den kontralateralen Arm injiziert. Nach 48 - 72 h galt der Test als positiv, wenn eine Induration von 6 mm Durchmesser tastbar war.

3.8. Bestimmung der Zytotoxizität peripherer Blutlymphozyten

Seit Oktober 1980 wurden neben den oben genannten Befunden weitere immunologische Untersuchungen durchgeführt. Sie dienten zur Bestimmung der spontanen, zellvermittelten Zytotoxizität der peripheren Blutlymphozyten. Die Tests wurden bei den Patienten beider Therapiegruppen vorgenommen.

Lymphozyten wurden nach dem Verfahren von BOYM (1964) gewonnen. Dafür wurden 50 ml venöses Blut mit 10 E Heparin/ml versetzt und mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,15 M) verdünnt. Diese Mischung wurde unter Verwendung einer Ficoll-Hypaque-Lösung (20 ml Isopaque mit 9,556 g Ficoll in 130 ml destilliertem Wasser) bei 4 °C 40 min zentrifugiert. Nach dreimaliger Waschung mit RPMI (Roswelt Park Memorial Institute), 1640 Medium, anschließender Zentrifugation für 10 min bei 4 °C wurden die Zellen in demselben Medium suspendiert. Mit den so gewonnenen Lymphozyten wurde der E-Rosetten-Test nach SEILER (1972) zur Bestimmung der T-Zellanteile im peripheren Blut und der E_1-

Rosetten-Test zur Bestimmung der F_c-Receptor-tragenden Zellanteile im peripheren Blut durchgeführt.

Daneben wurde ein Teil der Lymphozytensuspensionen zur Bestimmung ihrer spontanen Zytotoxizität mit Tumoren der Linie L 1210 und der Linie K 562-S im Verhältnis 50:1, 16:1 und 5:1 angesetzt.

3.9. Statistik

Zur Feststellung der Rezidiv- und Überlebenschancen wurden Life-Table-Analysen nach der Methode von CUTLER und EDERER (1958) durchgeführt. Signifikanzprüfung wurde nach dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die Auswertung der hämatologischen und biochemischen Parameter erfolgte nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen und dem Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben. Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikant bezeichnet. Ferner wurden der Medianwert ($\tilde{x}$), die 20er (x_{20}) und 80er (x_{80}) Percentilen bestimmt.

4. AUSWERTUNG

4.1. Patientengruppen

Für diese Studie wurden insgesamt 79 Patienten randomisiert. Davon waren neun dieser Patienten nicht für die Auswertung verwertbar. Sechs der 79 Patienten waren nicht im Gesunden operiert worden, bei einem Patienten handelte es sich um einen Sekundärtumor, bei einem weiteren Patienten wurde der Tumor postoperativ histologisch als Mukoepidermoidkarzinom eingestuft und die Daten des neunten Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da er nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion an einer Sepsis verstarb.

Insgesamt wurden 51 männliche und 19 weibliche Patienten beobachtet. Das Eintrittsalter in die Studie lag zwischen 17 und 92 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre.

Aus dem Gesamtkrankengut der 70 auswertbaren Patienten entfielen 32 auf Therapiegruppe 1 (BCG-ZWP und Operation) und 38 auf Therapiegruppe 2 (ausschließlich Operation).

In Gruppe 1 (BCG-ZWP und Operation) wurde das Tumorstadium 2mal mit T_1 und 30 mal mit T_2, der Lymphknotenbefund 9mal mit N_0, 11mal mit N_1 und 12mal mit N_2 bewertet. In Gruppe 2 (Operation) wurden 10 Tumoren mit T_1 und 28 mit T_2 klassifiziert. Die Lymphknoten erhielten 14mal die Bewertung N_0, 15mal N_1 und 9mal N_2.

In Tabelle 2 sind die Tumorpatienten nach Geschlecht, Alter, TNM-Klassifikation (UICC 1973) und Tumorlokalisation aufgeführt.

Tabelle 2

Aufstellung der Karzinompatienten nach Alter, Geschlecht, TNM-Klassifikation und Tumorlokalisation

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	TNM	Lokalisation
1	männlich	72	$T_2N_2M_0$	Unterlippenmitte
2	weiblich	78	$T_2N_2M_0$	Alveolarfortsatz OK re.
3	männlich	79	$T_2N_2M_0$	Mundboden links
4	männlich	74	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz UK li.
5	weiblich	65	$T_1N_2M_0$	Zungenrand links
6	männlich	62	$T_2N_0M_0$	Zunge links
7	männlich	67	$T_2N_1M_0$	Mundboden links
8	weiblich	73	$T_2N_1M_0$	Alveolarkamm UK re.
9	männlich	62	$T_1N_2M_0$	Mundboden
10	weiblich	58	$T_2N_1M_0$	Unterlippe
11	weiblich	62	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz UK re.
12	männlich	52	$T_2N_2M_0$	OK Alveolarfortsatz li.
13	weiblich	67	$T_2N_1M_0$	UK rechts
14	männlich	74	$T_2N_0M_0$	Unterlippe links
15	männlich	72	$T_2N_2M_0$	Mundboden links
16	weiblich	70	$T_2N_2M_0$	Alveolarfortsatz UK re.
17	männlich	80	$T_2N_0M_0$	Alveolarfortsatz UK re.
18	weiblich	62	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz UK re.
19	männlich	69	$T_1N_1M_0$	Unterlippe links
20	männlich	57	$T_2N_1M_0$	UK rechts
21	männlich	69	$T_2N_2M_0$	Umschlagfalte UK re.
22	weiblich	68	$T_2N_2M_0$	Alveolarfortsatz UK li.
23	männlich	70	$T_2N_2M_0$	Mundboden links
24	weiblich	81	$T_2N_1M_0$	linke Wange
25	männlich	76	$T_2N_2M_0$	Trigonum retromand. li.
26	männlich	46	$T_1N_0M_0$	Zungenrand rechts
27	männlich	92	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz OK li.
28	männlich	51	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz UK li.
29	männlich	45	$T_2N_1M_0$	Mundboden links
30	männlich	74	$T_2N_0M_0$	Planum buccale links
31	männlich	63	$T_2N_2M_0$	Mundboden links
32	männlich	53	$T_1N_0M_0$	Mundboden links
33	männlich	69	$T_2N_2M_0$	Alveolarfortsatz UK li.
34	weiblich	77	$T_2N_0M_0$	rechte Unterzungenseite

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	TNM	Lokalisation
35	weiblich	75	$T_2N_0M_0$	Alveolarfortsatz OK re.
36	weiblich	60	$T_2N_1M_0$	rechter Mundboden bis rechter Zungenrand
37	männlich	50	$T_2N_2M_0$	Mundboden rechts
38	männlich	65	$T_2N_0M_0$	Mundboden links
39	männlich	64	$T_2N_0M_0$	Zunge
40	männlich	67	$T_2N_0M_0$	Übergang harter/ weicher Gaumen
41	weiblich	65	$T_2N_1M_0$	rechte Wange
42	männlich	60	$T_2N_2M_0$	Mundboden re. vorne
43	männlich	44	$T_2N_2M_0$	Mundboden links
44	männlich	67	$T_2N_0M_0$	Mundbodenfront
45	weiblich	71	$T_2N_0M_0$	Umschlagfalte UK re.
46	männlich	76	$T_2N_1M_0$	UK links
47	männlich	66	$T_2N_1M_0$	Umschlagfalte UK re.
48	männlich	40	$T_2N_0M_0$	vord. mittl. Mundboden
49	männlich	52	$T_2N_0M_0$	Mundbodenfront
50	männlich	47	$T_2N_1M_0$	Mundboden - Zunge re.
51	männlich	79	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz UK re.
52	männlich	55	$T_2N_0M_0$	Mundboden links
53	männlich	35	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz li.
54	männlich	47	$T_2N_1M_0$	Mundboden rechts
55	männlich	53	$T_2N_2M_0$	Alveolarfortsatz und Mundboden links
56	männlich	69	$T_2N_0M_0$	Zungenrand rechts
57	männlich	53	$T_2N_2M_0$	Sulcus bucco-mand. li.
58	männlich	49	$T_2N_2M_0$	Zungenrand rechts
59	männlich	60	$T_2N_0M_0$	Alveolarfortsatz UK li.
60	männlich	54	$T_2N_2M_0$	Zungenrand links
61	weiblich	76	$T_1N_0M_0$	Mundboden links
62	männlich	72	$T_2N_1M_0$	Wangentasche rechts
63	weiblich	77	$T_1N_0M_0$	Zungenrand
64	männlich	67	$T_1N_1M_0$	Zungenrand
65	weiblich	49	$T_1N_0M_0$	Zungenrand
66	weiblich	51	$T_1N_0M_0$	Zungenrand
67	männlich	77	$T_2N_1M_0$	Alveolarfortsatz OK
68	männlich	50	$T_2N_1M_0$	Mundobden
69	männlich	64	$T_1N_0M_0$	Retromolarpolster li.
70	männlich	17	$T_2N_2M_0$	Sulcus bucco-mand. re.

4.2. Beobachtungszeiträume

Seit dem 01.04.1977 wurden über einen Zeitraum von 73 Monaten 70 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei einer durchschnittlichen Gesamtbeobachtungszeit aller Patienten von 855 Tagen, betrug die Zeit der 32 Patienten der Gruppe 1 (BCG-ZWP und Operation) 923 Tage, wobei der kürzeste Zeitraum 29 Tage, der längste 2230 Tage betrug. Die Patienten der Gruppe 2 (Operation) befanden sich durchschnittlich 788 Tage unter Beobachtung. 19 Tage waren dabei der kürzeste Beobachtungszeitraum, 2070 Tage der längste.

Alle 70 Patienten konnten bis zum Stichtag am 01.05.1983 bzw. bis zu ihrem Ableben für alle Berechnungen (Rezidiv- und Überlebensbeobachtung, Life-Table-Analyse) beobachtet werden.

Die Beobachtungszeiträume sind in Tabelle 3 dargestellt.

4.3. Rezidiv- und Überlebensbeobachtung

Die Rezidive manifestierten sich in Gruppe 1 durchschnittlich 127 Tage nach der Operation. Bei 4 Patienten traten Rezidive ausschließlich lokal am Ort des Primärtumors auf. Bei einem Patienten trat neben dem Lokalrezidiv nach prätherapeutischer N_1-Klassifizierung eine Metastase im Lymphabflußgebiet des Primärtumors auf. Ein weiterer Patient wies nach prätherapeutischer N_0-Klassifizierung ausschließlich eine Metastase der regionären Lymphknoten auf. 4 Patienten verstarben an dem Rezidiv. 2 Patienten waren nach erneuter chirurgischer Behandlung wieder klinisch tumorfrei.

Tabelle 3

Aufstellung der Tumorpatienten nach Aufnahmetag in die Studie, Therapieart und Beobachtungszeit (Stichtag 01.05.1983)

Pat.-Nr.	Aufnahme in die Studie	Therapie-art	Beobachtungszeit in Tagen			
			Total	ohne Rezidiv	mit Rezidiv	bis Tod
1	23.02.77	BCG + OP	2230	2230		
2	22.06.77	BCG + OP	2140	2140		
3	17.08.77	BCG + OP	210	186	24	210
4	24.08.77	OP	451	201	250	451
5	30.08.77	OP	2070	2070		
6	06.09.77	OP	397	127	270	397
7	21.11.77	BCG + OP	293	203	90	293
8	28.11.77	OP	1981	1981		
9	06.02.78	OP	1911	1911		
10	06.02.78	BCG + OP	1911	1911		
11	21.02.78	BCG + OP	1896	1896		
12	30.03.78	OP	466	54	412	466
13	25.09.78	OP	1680	1680		
14	18.12.78	OP	1506	61	1445	
15	18.12.78	BCG + OP	1506	1506		
16	16.01.79	BCG + OP	1483	1483		
17	14.03.79	BCG + OP	1430	1430		
18	19.03.79	BCG + OP	324	110	214	324
19	18.06.79	OP	1416	1416		
20	18.06.79	OP	1416	1416		
21	26.06.79	BCG + OP	1406	348	1058	
22	25.07.79	BCG + OP	1377	1377		
23	27.07.79	OP	1248	1248		
24	02.08.79	OP	1369	1369		
25	11.09.79	OP	1325	1325		
26	20.09.79	OP	1316	1316		
27	20.09.79	OP	397	379	18	397
28	27.09.79	BCG + OP	1309	1309		
29	28.11.79	BCG + OP	1248	1248		
30	22.01.80	BCG + OP	1192	1192		
31	06.03.80	OP	19	19		19
32	22.06.80	BCG + OP	1042	1042		
33	27.06.80	OP	1037	1037		

Pat.-Nr.	Aufnahme in die Studie	Therapie-art	Beobachtungszeit in Tagen			
			Total	ohne Rezidiv	mit Rezidiv	bis Tod
34	02.08.80	BCG + OP	1001	1001		
35	04.09.80	BCG + OP	968	968		
36	30.09.80	OP	942	942		
37	12.02.80	OP	276	276		276
38	28.02.80	OP	328	174	154	328
39	19.03.80	OP	62	50	12	62
40	27.03.80	OP	1129	1129		
41	14.04.80	BCG + OP	872	477	395	872
42	14.04.80	BCG + OP	1127	1127		
43	09.05.80	BCG + OP	1086	1086		
44	22.05.80	OP	906	906		
45	22.07.80	OP	1012	1012		
46	24.07.80	OP	104	97	7	104
47	18.09.80	BCG + OP	954	954		
48	30.09.80	OP	945	945		
49	03.10.80	BCG + OP	941	720	221	
50	04.03.82	OP	422	422		
51	12.03.82	OP	414	414		
52	15.04.82	BCG + OP	84	84		84
53	26.01.82	BCG + OP	37	37		37
54	11.05.82	BCG + OP	354	354		354
55	14.09.82	OP	228	228		
56	17.09.82	BCG + OP	29	29		29
57	22.10.82	OP	140	140		140
58	15.11.82	BCG + OP	166	166		
59	06.12.82	OP	58	58		58
60	14.12.82	BCG + OP	137	137		
61	14.01.81	OP	623	623		623
62	27.10.81	BCG + OP	316	316		316
63	30.10.81	OP	546	546		
64	09.11.81	OP	537	537		
65	10.12.81	OP	506	51	459	
66	05.04.82	BCG + OP	390	390		
67	11.05.82	OP	354	354		
68	28.06.82	OP	306	306		
69	03.01.83	OP	117	117		
70	03.02.83	BCG + OP	86	86		

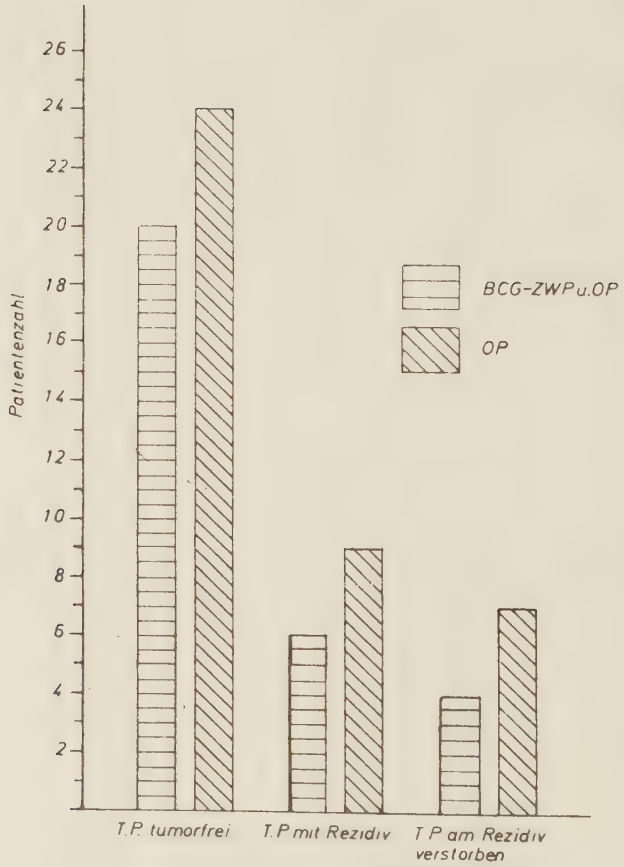

Abb. 2:
Aufstellung der Tumorpatienten (T.P.) nach Rezidivhäufigkeit und Todesfällen.

In Gruppe 2 trat bei 9 Patienten im Durchschnitt 201 Tage nach der Operation ein Rezidiv auf (Abb. 2). In 4 Fällen trat das Rezidiv ausschließlich im Bereich des Primärtumors auf, in einem Fall wurde neben dem Lokalrezidiv eine Metastase in den regionären Lymphabflußgebieten festgestellt. Im Halsbereich traten bei 3 Patienten mit prätherapeutischer N_0-Klassifizierung Metastasen ausschließlich in den regionären Lymphknoten auf. Ein Patient wies eine isolierte Lymphknotenmetastase auf, nachdem der klinische Befund prätherapeutisch mit N_2 bewertet worden war. 7 der von einem Rezidiv befallenen Patienten aus Gruppe 2 verstarben bis zu dem Stichtag. 2 Patienten waren nach einer Strahlentherapie und erneuter Operation bis zum 01.05.1983 am Leben und klinisch tumorfrei.

4.4. Klinische Befunde

4.4.1. Reaktionen auf i.t. BCG-ZWP-Injektion

Die Beschreibung der Reaktionen auf die BCG-ZWP-Injektion bezieht sich ausschließlich auf Berliner Patienten. Angaben aus Bochum und Utrecht entfallen, da eine persönliche Begutachtung nicht möglich war.

Nach BCG-ZWP-Injektion wurden die Tumorregion, das umgebende Gewebe und die regionalen Lymphabflußgebiete kontrolliert. Bei allen Patienten konnten gleichartige Reaktionsverläufe in unterschiedlicher Intensität beobachtet werden. 6 bis 12 Stunden nach der Injektion bildete sich ein entzündliches Infiltrat im Bereich der Tumoren, das seinen Höhepunkt nach 24 bis 48 Stunden erreichte. Schmierig belegte Ulzerationen bedeckten die Tumoroberfläche (Abb. 3, 4, 5, 6). Bei zwei der Patienten trat eine begleitende Pusbildung geringen Umfangs auf. Mit einer Verzögerung von 1 bis 2 Tagen impo-

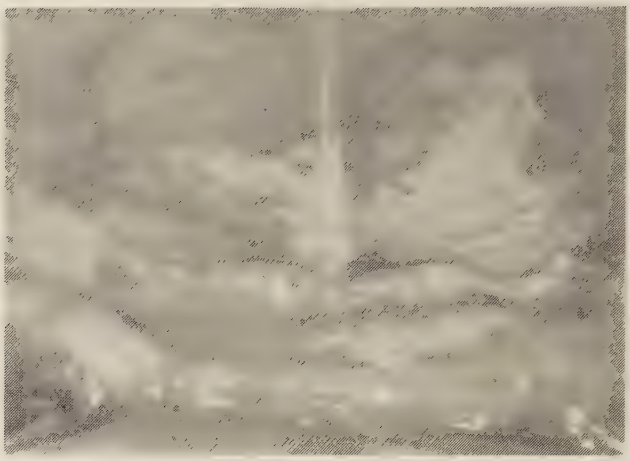

Abb. 3a
Prätherapeutischer Befund: Mundbodenkarzinom mit umgebender Leukoplakie.

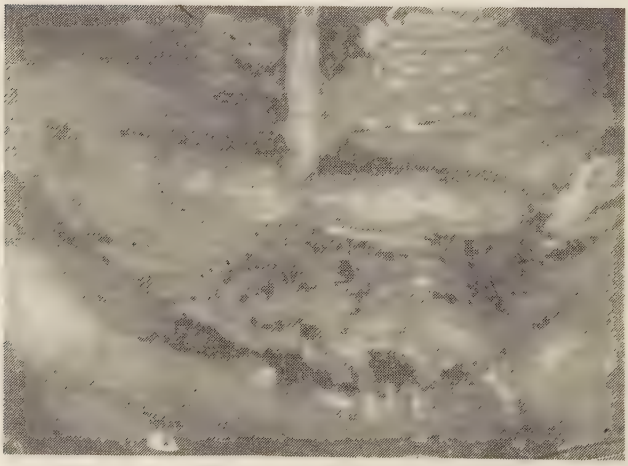

Abb. 3b
Befund 2 Tage nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion: Mundbodenkarzinom mit BCZ-ZWP-induzierter entzündlicher Infiltration mit schmierigen Belägen

Abb. 3c
Befund 14 Tage nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion: Pus-Austritt an den Carunculae sublinguales aufgrund der BCG-ZWP-induzierten Entzündung.

Abb. 3d
Befund 21 Tage nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion: Verkleinerung des Tumors, Rückbildung der Leukoplakie und Restinfiltrat.

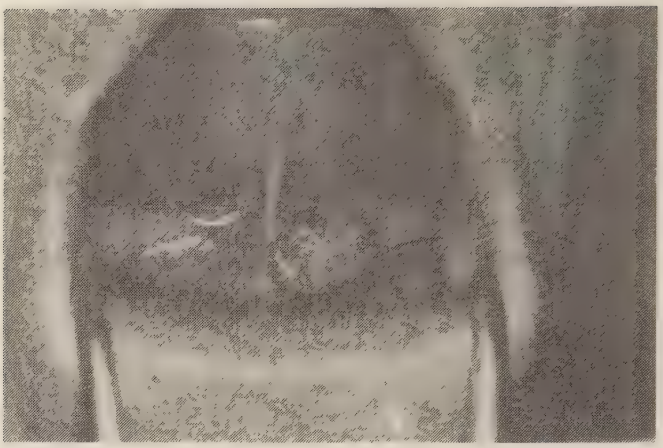

Abb. 4a
Prätherapeutischer Befund: Mundbodenkarzinom.

Abb. 4b
Befund 3 Tage nach BCG-ZWP-Injektion: BCG-ZWP-induziertes Infiltrat, schmierig, blutiger Belag, Austritt von Pus.

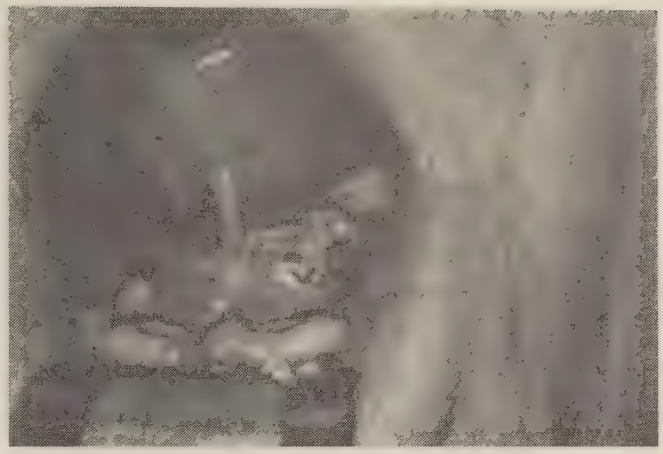

Abb. 4c
Befund 7 Tage nach BCG-ZWP-Injektion: Rückbildung der entzündlichen Infiltration, weiterhin Austritt von Pus.

Abb. 4d
Befund 14 Tage nach BCG-ZWP-Injektion: Verkleinerung des Tumors, Restinfiltrat.

Abb. 4e
Befund 30 Tage nach OP: Radikale Entfernung des Tumors, Defektdeckung mit freiem Transplantat.

Abb. 5a
Prätherapeutischer Befund: Karzinom im Planum buccale links.

Abb. 5b
Befund 1 Tag nach BCG-ZWP-Injektion: Entzündliche, BCG-ZWP-induzierte Infiltration des Karzinoms mit schmierigen Belägen.

Abb. 5c
Befund 13 Tage nach BCG-ZWP-Injektion: Rückbildung des Infiltrats, Verkleinerung des Tumors.

Abb. 5d
Befund 90 Tage nach der Operation: Radikale Tumorentfernung und Defektdeckung mit freiem Transplantat.

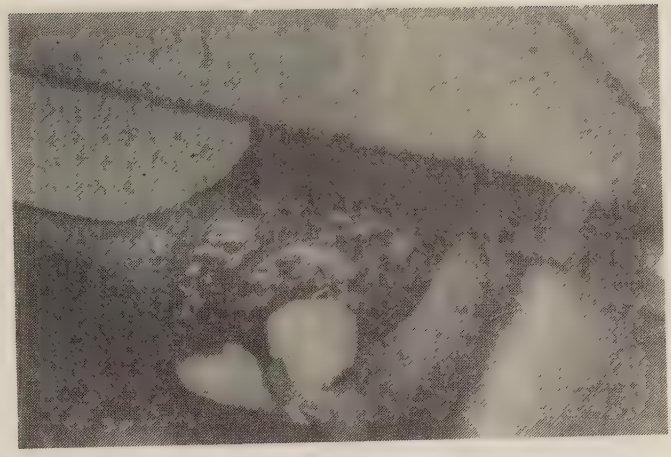

Abb. 6a
Intraoraler Befund prätherapeutisch: Mundbodenkarzinom.

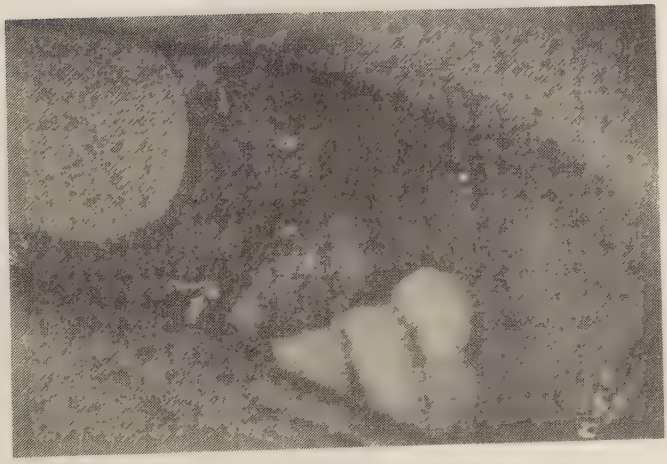

Abb. 6b
Befund 2 Tage nach BCG-ZWP-Injektion: Schmierig belegtes, entzündliches BCG-ZWP-induziertes Infiltrat.

Abb. 6c
Extraoraler Befund 7 Tage nach BCG-ZWP-Injektion: Submandibuläre Schwellung bei Mundbodenkarzinom.

Abb. 7a
Befund 1. Tag nach i.t.-BCG-ZWP-Injektion in ein Unterkieferkarzinom: Entzündliches Infiltrat mit Rötung und Schwellung perimandibulär und zervikal (en-face).

Abb. 7b
Befund 3. Tag nach i.t.-BCG-ZWP-Injektion: Rötung und Schwellung abgeheilt.

Abb. 7c
Befund 1. Tag nach i.t.-BCG-Z
Injektion in ein Unterkiefer-
karzinom: Entzündliches Infil
mit Rötung und Schwellung (en
profil).

Abb. 7d
Befund 3. Tag nach i.t.-BCG-ZW
Injektion: Rötung und Schwellu
abgeheilt (en profil).

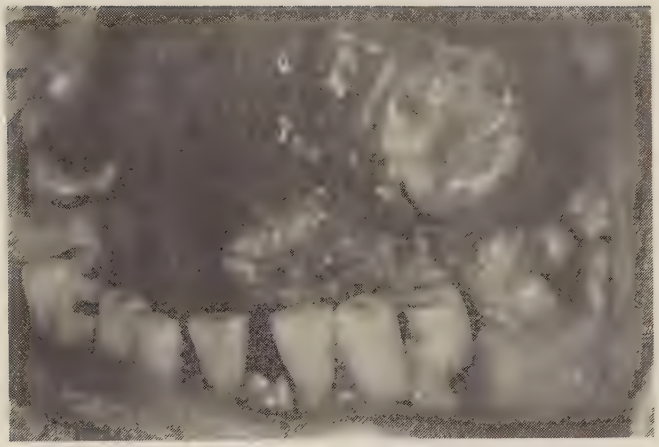

Abb. 8a
Prätherapeutischer Befund: Zungenkarzinom.

Abb. 8b
Befund 7 Tage nach BCG-ZWP-Injektion: Teilregression des Tumors.

nierte eine druckschmerzhafte Schwellung der regionalen Lymphknoten mit Rötung der bedeckenden Hautareale (Abb. 7, 8). Von den drei Patienten mit einem Karzinom im Bereich des Oberkiefers zeigte nur eine Patientin Reaktionen der drainierenden Lymphknoten.

Nach 2 bis 6 Wochen bildeten sich diese Erscheinungen zurück. Es konnte dabei bei 10 von 17 Patienten eine meßbare Tumorregression dokumentiert werden, wobei es bei 2 Patienten zu einer Teildemarkation des Tumors kam (Abb. 9). Bei 7 Patienten trat keine Größenänderung auf. Keiner der BCG behandelten Patienten klagte über Schmerzen, hingegen wurde für 3 Patienten Übelkeit mit Erbrechen an den ersten Tagen notiert.

Bei einem Patienten der Gruppe 1 kam es nach der BCG-ZWP-Injektion zu einem dramatischen Krankheitsverlauf. Nach anfänglich normaler Reaktion auf die Applikation (Abb. 6) bildete sich ab dem 4. Tag ein kontralaterales Infiltrat, das unter kaudaler Ausbreitung zu einer Mediastinitis und zu eitrigen Pleuraergüssen führte. Am 10. Tag verstarb der Patient trotz durchgeführter 3-facher Antibiotika-Therapie und maximaler intensivmedizinischer Maßnahmen mit dem Bild einer bakteriellen Sepsis im septischen Schock.

4.4.2. Körpertemperatur

In der Therapiegruppe 1 (BCG-ZWP und Operation) imponierte der signifikante ($p < 0,01$) Temperaturunterschied (Abb. 10) zwischen den Werten vor der Therapie und dem 1. bis 3. Tag nach erfolgter BCG-Injektion.

Der Medianwert lag dabei am 1. Tag posttherapeutisch um 1,9 ^{o}C höher und am 3. Tag noch um 0,4 ^{o}C höher als der

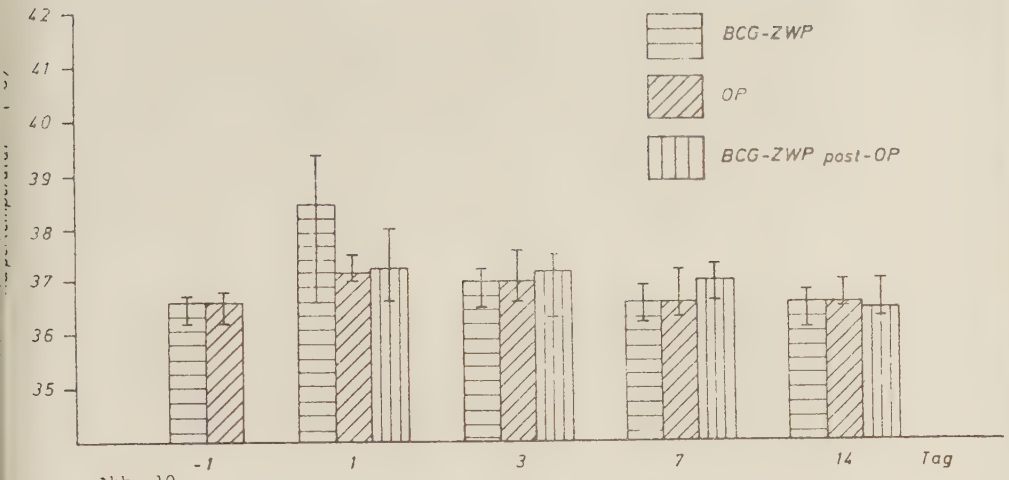

Abb. 10

Körpertemperatur vor und nach i.t. BCG-ZWP-Injektion (Gr. 1) bzw. nach OP (Gr. 1 und Gr. 2). Medianwerte ($\tilde{x}$), 20er (x_{20}) und 80er (x_{80}) Percentile und signifikanter Unterschied.

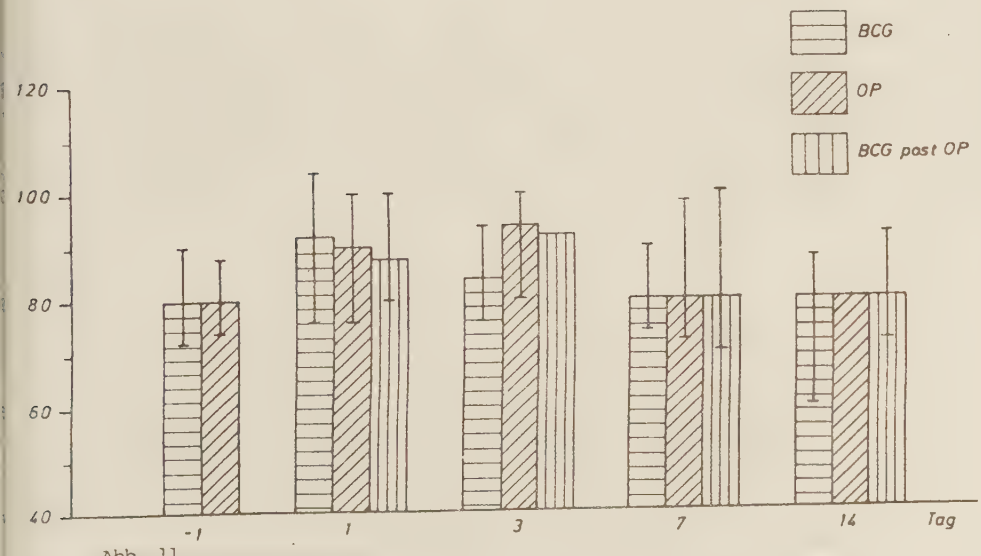

Abb. 11

Puls (Frequenz/min) vor und nach BCG-ZWP-Injektion (Gr. 1) bzw. nach OP (Gr. 1 und Gr. 2). Medianwerte ($\tilde{x}$), 20er (x_{20}) und 80er (x_{80}) Percentile und signifikanter Unterschied.

Ausgangsmedianwert. Die 20er Perzentilen liegen bei 36,6 °C am 1., bei 36,1 °C am 3. Tag posttherapeutisch im Vergleich zu 36,2 °C prätherapeutisch. Die 80er Perzentilen liegen bei 39,4 °C am 1., bei 37,2 °C am 3. Tag posttherapeutisch im Vergleich zu 36,7 °C prätherapeutisch. Schon am 7. Tag nach BCG-Injektion war kein signifikanter Unterschied mehr festzustellen.

2 Patienten fielen durch anhaltend hohes Fieber bis zum 13. Tag und mittelschwerem Schüttelfrost bis zum 4. Tag auf. Die Körpertemperatur in Therapiegruppe 2 (OP) war postoperativ am 1. und 3. Tag signifikant ($p < 0,01$) erhöht.

Der Medianwert wurde für den Tag vor der Operation mit $\tilde{x} = 36,6$ °C errechnet, für den 1. und 3. Tag mit 37,2 °C bzw. 37,0 °C. An Tag 7 war der Ausgangswert wieder erreicht.

Im Gegensatz zur Therapiegruppe 1 konnte für die Therapiegruppe 2 bis zum 7. Tag postoperativ ein signifikanter Unterschied zum präoperativen Ausgangswert festgestellt werden. Der Medianwert lag dabei am 1. Tag 0,7 °C, am 3. Tag 0,6 °C und am 7. Tag o,4 °C über dem des prätherapeutischen Wertes.

4.4.3. Puls

In Gruppe 1 stieg die Pulsfrequenz von durchschnittlich 80 Schlägen/min prätherapeutisch auf 92 Schläge/min am 1. Tag nach BCG-ZWP-Injektion signifikant ($p < 0,01$) (Abb. 11) an.

Am Tag 14 war ein Absinken des Pulses zu beobachten. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ war ein signifikanter Unterschied zum prätherapeutischen Wert erreicht.

In Therapiegruppe 2 lag der Medianwert am 1. Tag nach dem chirurgischen Eingriff um 10 Schläge/min über dem Ausgangswert. Im Gegensatz dazu beobachteten wir für die Therapiegruppe 1 erst am 3. Tag nach der Operation einen signifikanten Anstieg der Pulsfrequenz ($\tilde{x}$ = 100/min).

4.4.4. Laborbefunde

Die laborchnisch erhobenen Befunde ergaben hinsichtlich des erythropoetischen Systems (Erys, Hb, Hb_E, Retikulozyten) bei den Patienten beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede prä- und posttherapeutisch. Bei den Leukozyten ergab sich für die Gruppe 1 eine signifikante Erhöhung an Tag 1 (Abb. 12). An Tag 3 wurde ein vorübergehendes Absinken beobachtet. Ab Tag 7 erhöhten sich die Werte wieder, wobei der Ausgangswert nicht mehr erreicht wurde. In Gruppe 2 stieg die Zahl der im peripheren Blut zirkulierenden Leukozyten an Tag 1, 3 und 7 nach dem chirurgischen Eingriff signifikant an, wobei an Tag 1 der maximale Wert erreicht wurde. Abbildung 13 zeigt ein signifikantes, kompensatorisches Absinken der Lymphozyten in Gruppe 1 und 2. Der Medianwert lag bei Gruppe 1 prätherapeutisch bei 30 % im Vergleich zu 6 % am 1. Tag nach BCG-ZWP-Injektion. In Gruppe 2 stieg der Medianwert vom 1. Tag nach Operation von 11 % über 18 % am 3. Tag auf 25 % am 7. Tag an. Der Ausgangswert lag bei $\tilde{x}$ = 40 %. Die Werte für die Segmentkernigen waren im Vergleich prä- zu posttherapeutisch erhöht. In Gruppe 1 lag eine signifikante Erhöhung am 1. Tag, in Gruppe 2 am 1., 3., 7. und 14. Tag nach Therapie vor. Die Monozytenwerte wiesen nur geringfügige Abweichungen auf.

Die Auswertung der Thrombozyten (Abb. 14) ergab eine signifikante Erniedrigung an Tag 1 und 3 und eine Erhöhung ab Tag 7 für die Gruppe 1. Gruppe 2 wies ein signifikantes Ansteigen der Werte an Tag 7 und 14 auf.

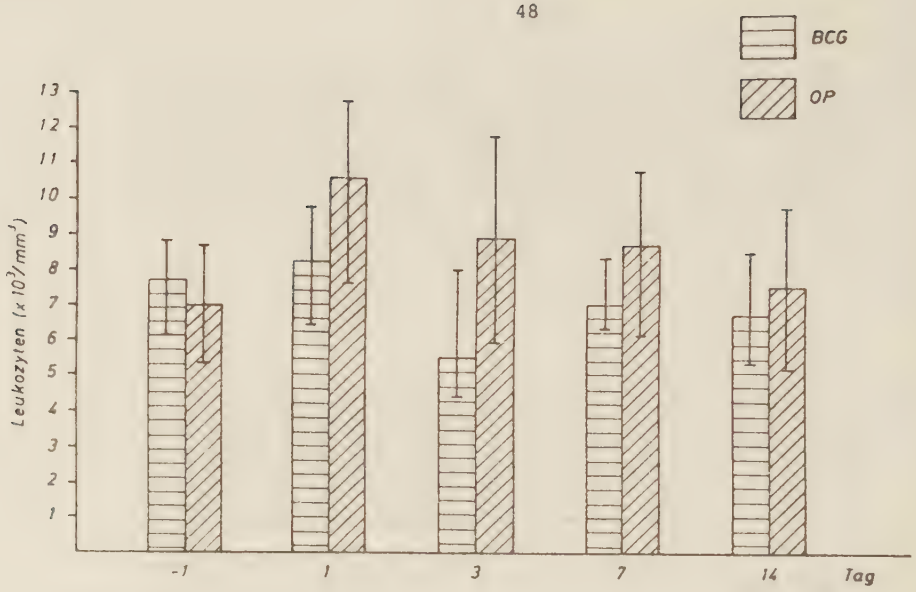

Abb. 12

Leukozyten (Zellen/mm^3 im peripheren Blut) vor und nach i.t. BCG-ZWP-Injektion (Gr. 1) bzw. nach OP (Gr. 2). Medianwerte ($\tilde{x}$), 20er (x_{20}) und 80er (x_{80}) Percentile.

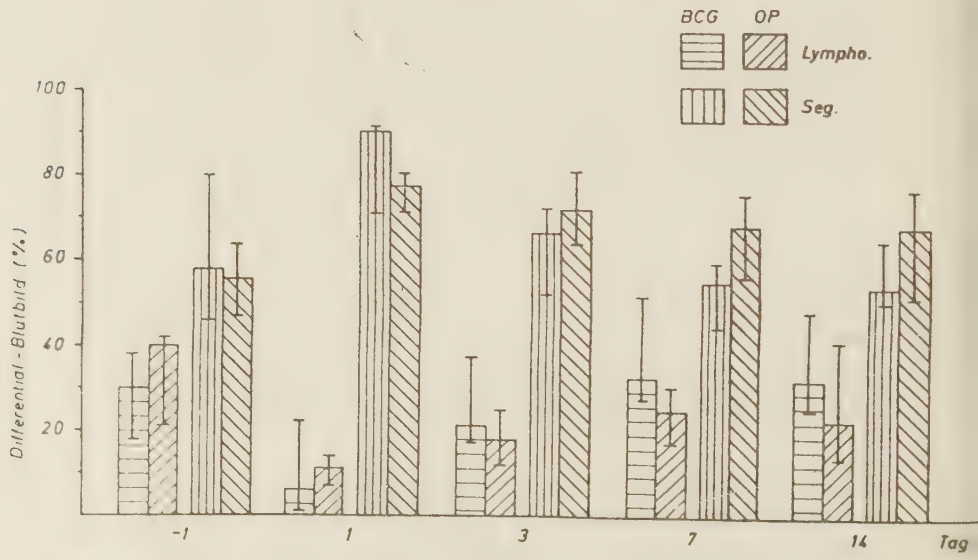

Abb. 13

Leukozytenunterarten in Prozent der Gesamtleukozytenzahl im Differentialblutbild vor und nach i.t. BCG-ZWP-Injektion (Gr. 1) bzw. nach OP (Gr. 2). Medianwerte ($\tilde{x}$), 20er (x_{20}) und 80er (x_{80}) Percentile.

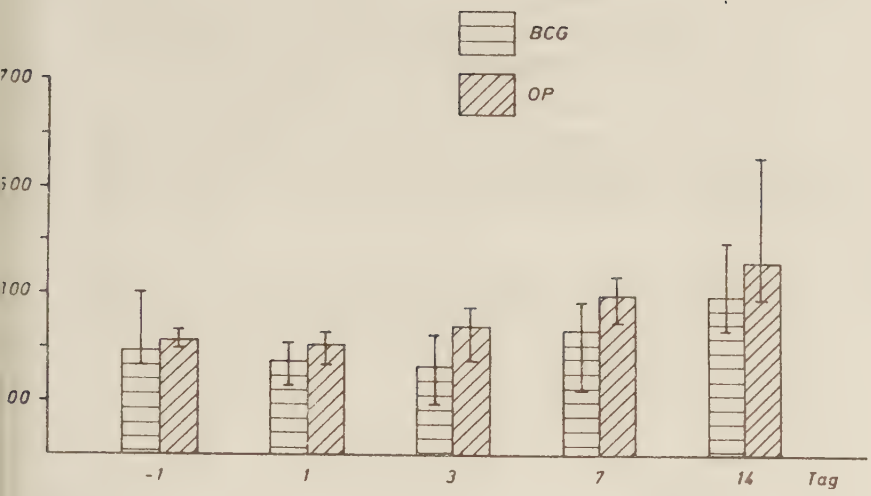

Abb. 14
Thrombozyten (Zellen/mm^3 im peripheren Blut) vor und nach i.t. BCG-ZWP-Injektion (Gr. 1) bzw. nach OP (Gr. 2). Medianwerte ($\tilde{x}$), 20er (x_{20}) und 80er (x_{80}) Percentile.

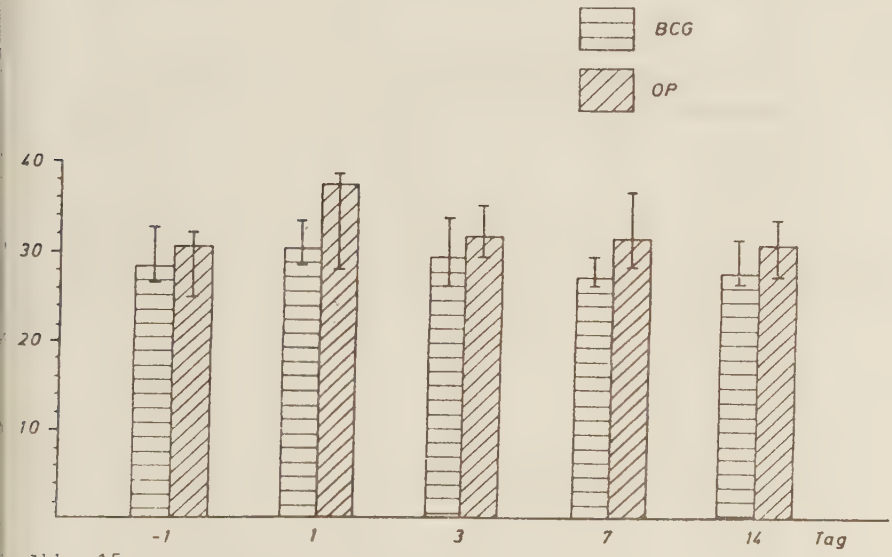

Abb. 15
Partielle Thromboplastinzeit (PTT in sek) vor und nach i.t. BCG-ZWP-Injektion (Gr. 1) bzw. nach OP (Gr. 2). Medianwerte ($\tilde{x}$), 20er (x_{20}) und 80er (x_{80}) Percentile.

Für die Gruppe 1 zeigte die partielle Thromboplastinzeit (PTT) prä- und posttherapeutisch keine signifikanten Unterschiede (Abb. 15). In Gruppe 2 waren die Werte an Tag 1, 3 und 7 nach dem chirurgischen Eingriff erhöht. Nach dem Wilcoxon-Test ergab sich für Gruppe 1 und Gruppe 2 kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die postoperativen Ergebnisse.

Ein therapiebedingter Einfluß auf Elektrolyte, Kreatinin, Glucose, alkalische Phosphatase, Transaminasen, Gesamteiweiß, Albumine, Globuline, kardiovaskulären und Urinstatus wurde nicht nachgewiesen.

4.4.5. Hauttests

In Gruppe 1 reagierten 14 von 17 Patienten prätherapeutisch positiv nach DNCB-Applikation (Tab. 4). Davon konvertierten zwei nach 3 bzw. 6 Monaten noch negativ. Drei Patienten zeigten sowohl prä- wie posttherapeutisch keine Reaktion (DNCB negativ). Die Gruppe 2 (Tab. 5) zeigte in den prätherapeutischen Werten geringfügig schwächere Reaktionen als die Gruppe 1. Bei 12,5 µg zeigte in Gruppe 2 kein Patient eine positive Reaktion, in Gruppe 1 einer. Bei dieser Konzentration war in Gruppe 1 im Verlauf bis zu 12 Monaten eine Zunahme der positiven Reaktion zu verzeichnen (3 von 12). Bei dem überwiegenden Teil der Patienten der Gruppe 2 blieb das Verhalten post- und prätherapeutisch unverändert. 10 von 18 Patienten reagierten auf 100 µg DNCB positiv mit abnehmender Tendenz bis zu 12,5 µg. Ein Patient reagierte nach einem Jahr mit verstärkten erythematösen Veränderungen. Bei einem Patienten konnten bei 100 µg DNCB einmal Hautveränderungen abgelesen werden, einmal nicht.

Der Tuberkulintest fiel bei 13 Patienten der Gruppe 1

Tabelle 4
Hautreaktionen vom verzögerten Typ auf DNCB bei Tumorpatienten vor und nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion und Operation

DNCB positiv	100 µg	50 µg	25 µg	12,5 µg
Prätherapeutisch	14/17	7/17	1/17	1/17
3 Monate	12/17	9/17	5/17	3/17
6 Monate	13/15	8/15	5/15	3/15
12 Monate	10/12	9/12	5/12	3/12

Tabelle 5
Hautreaktionen vom verzögerten Typ auf DNCB bei Tumorpatienten vor und nach der Operation

DNCB positiv	100 µg	50 µg	25 µg	12,5 µg
Prätherapeutisch	10/18	5/18	1/18	0/18
3 Monate	13/17	7/17	1/17	1/17
6 Monate	9/14	6/14	1/14	1/14
12 Monate	7/11	4/11	1/11	0/11
24 Monate	3/4	2/4	0/4	0/4

prätherapeutisch negativ aus. Posttherapeutisch konnte von 10 dieser Patienten bei steigender Konzentration bis zu 10 IE Tuberkulin GT eine positive Reaktion notiert werden. Vier Patienten reagierten von Anfang an schwach positiv.

In Gruppe 2 lag das Verhältnis von negativer zu schwach positiver Reaktion bei 13 zu 6. Für 8 prätherapeutisch als negativ beurteilten Patienten fiel der Test mit steigender Konzentration positiv aus.

4.5. Immunologische Befunde

Vor und nach der BCG-ZWP-Injektion bzw. vor und nach Operation wurden die in Tab. 6 aufgeführten immunologischen Untersuchungen durchgeführt.

Bei Patient Nr. 36 und 37 wies der prozentuale Anteil der E-Rosetten (gesamter T-Zellanteil) im peripheren Blut nach BCG-ZWP-Therapie gegenüber den prätherapeutischen Werten eine fallende Tendenz auf. Der Anteil der E_A-Rosetten (F_C-Rezeptor-tragender Zellanteil im peripheren Blut) fiel bei Patient Nr. 37 nach Therapie an Tag 1, stieg an Tag 7 und fiel wieder an Tag 14. Bei Patient Nr. 36 wurde nach geringfügigem Anstieg an Tag +1 (1. Tag nach BCG-ZWP-Injektion) ein Abfall der E_A-Rosetten-bildenden Lymphozyten festgestellt.

Die Zytotoxizität der Lymphozyten gegenüber den Tumorzelllinien L 1210 und K 562-S verhielt sich unterschiedlich. Für L 1210 bei einer Ratio von 50:1 fiel sie bei Patient Nr. 37 nach leichtem Anstieg posttherapeutisch abrupt von 63,3 % auf 0 %. In dieser Testreihe zeigte sich gegenüber K 562-S nach einem Abfall der Zytolyse auf 0 % wieder ein Anstieg an Tag 14 auf 29,0 %.

Tabelle 6
Immunparameter vor und nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion

Pat. Nr. 36

Tag	-1	+1	+7	+14	+14 nach OP
E-Rosetten[1] (%)	84	82		84	80
EA-Rosetten[2] (%)	30	34		20	26
SCMC[3] (%)					
L 1210[4] 50:1	0	0		11,8	18,0
L 1210 16:1	0	0		3,6	14,8
K 562-S 16:1	25	31,7		23,2	39,3

Pat. Nr. 37

Tag	-1	+1	+7	+14	+14 nach OP
E-Rosetten[1] (%)	81	77	75	71	82
EA-Rosetten[2] (%)	28	25	30	29	21
SCMC[3] (%)					
L 1210[4] 50:1	59,6	63,3	0	0	46,3
L 1210 16:1	23,5	24,1	0	0	2,7
K 562-S 16:1	42,8	45,9	0	29,0	0

[1]T-Zellanteil im peripheren Blut in %
[2]Fe-Rezeptor-tragender Zellanteil im peripheren Blut in %
[3]Spontane zellvermittelte Zytotoxizität in % spezifischer Lyse
[4]Verhältnis peripherer Blutlymphozyten zu Tumorzellen

Tabelle 7
Immunparameter vor und nach OP

Pat. Nr. 39

Tag	-1	+14
E-Rosetten[1] (%)	81	81
EA-Rosetten[2] (%)	27	32
SCMC[3] (%)		
L 1210[4] 50:1	27,4	58,2
L 1210 16:1	5,9	3,3
K 562-S 16:1	0	0

[1] T-Zellanteil im peripheren Blut in %
[2] Fe-Rezeptor-tragender Zellanteil im peripheren Blut in %
[3] Spontane zellvermittelte Zytotoxizität in % spezifischer Lyse
[4] Verhältnis peripherer Blutlymphozyten zu Tumorzellen

Die Lymphozytensuspensionen der Patientin Nr. 36 von Tag -1 und Tag +1 zeigte keine zytolytische Aktivität. An Tag +14 betrug die prozentuale Lyse 11,8 %. Hingegen wurde bei der Linie K 562-S an Tag -1 eine Zytotoxizität von 25 %, an Tag +1 sogar 31,7 % festgestellt.

Ein Patient der Therapiegruppe 2 zeigte hinsichtlich der Rosetten-Versuche gleichbleibende Werte vor und nach der Operation. Die zytolytische Aktivität stieg von 27 % vor der Operation auf 58,2 % nach der Operation an. Die Lyse bei Tumorzellen der Linie K 562-S in einer Ratio von 16:1 betrug 0 %.

4.6. Life-Table-Analyse

Der Stichtag für die Life-Table-Analyse war der 01.05.1983.

Zur Feststellung des Prozentsatzes der Patienten in erster Remission (kumulativer Anteil in CCR = continuous complete remission) wurden nicht zensierte und zensierte Betrachtungen vorgenommen. In der Auswertung der zensierten Betrachtung befinden sich alle Patienten, die nicht an einem Rezidiv erkrankten oder verstarben und zusätzlich die Patienten, die einem nicht therapiebedingten, interkurrenten Todesfall erlagen (Wert in Klammern). Die nicht zensierten Auswertungen beziehen sich auf die Patienten, die nicht an einem Rezidiv erkrankten und bis zum Stichtag lebten.

Der kumulative Anteil der Patienten in kompletter, erster Remission betrug 58 % (71 %). Davon entfielen auf die Therapiegruppe 1 (BCG-ZWP und OP) 70 % (79 %), auf die Therapiegruppe 2 47 % (65 %). Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt damit 23 % (14 %), der p-Wert lautet 0,09

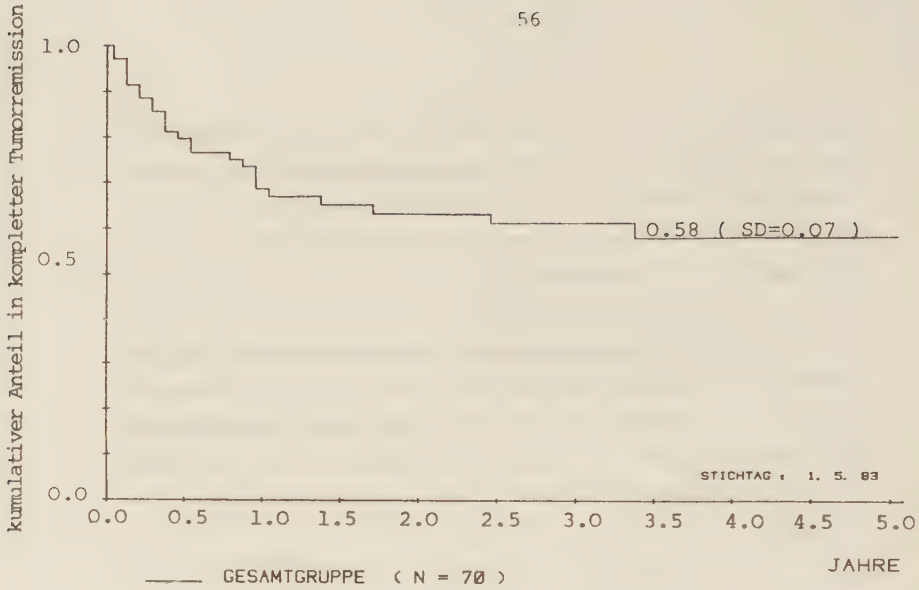

Abb. 16

Kumulativer Anteil aller an der Therapiestudie beteiligten Patienten in kompletter Tumorremission (nicht zensiert).

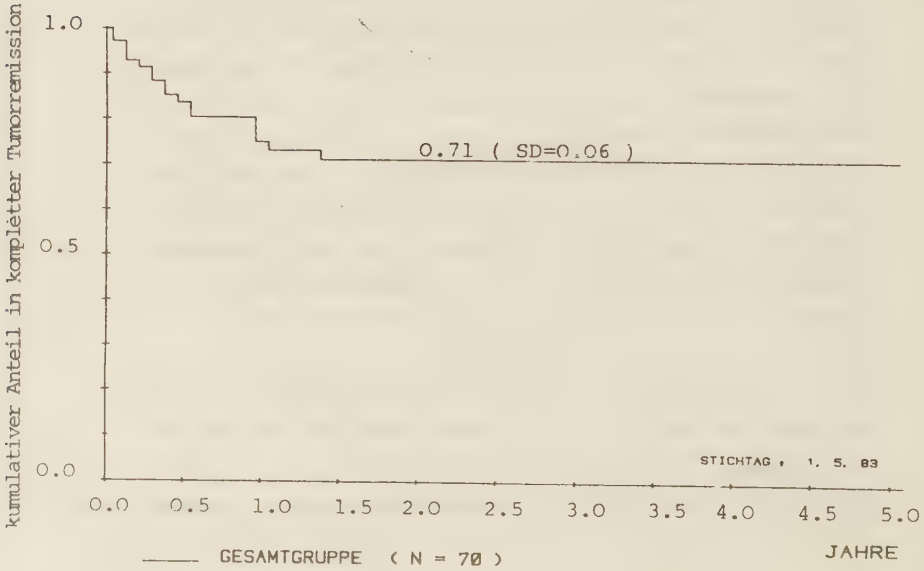

Abb. 17

Kumulativer Anteil aller an der Therapiestudie beteiligten Patienten in kompletter Tumorremission (zensiert).

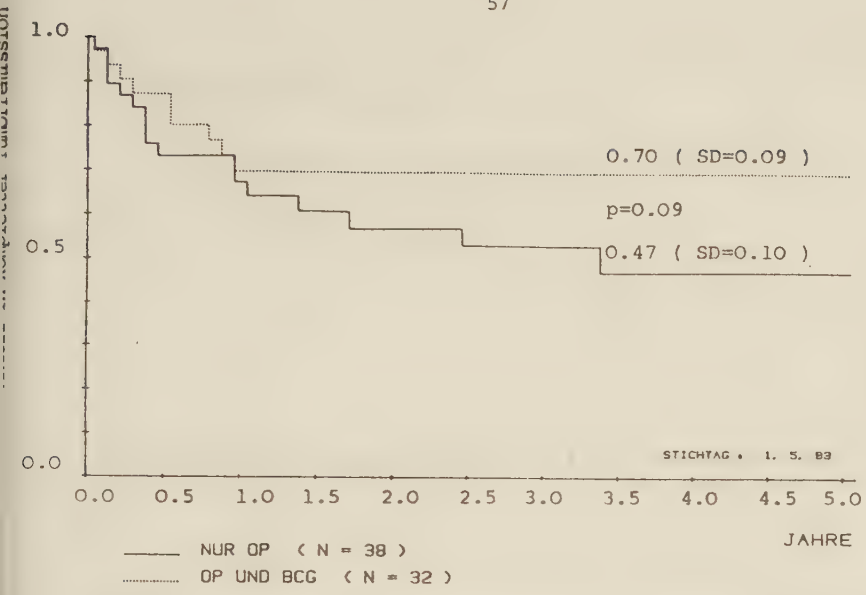

Abb. 18
Kumulativer Anteil der Patienten in Gruppe 1 (BCG-ZWP und OP ···) und in Gruppe 2 (OP —) in kompletter Tumorremission (nicht zensiert).

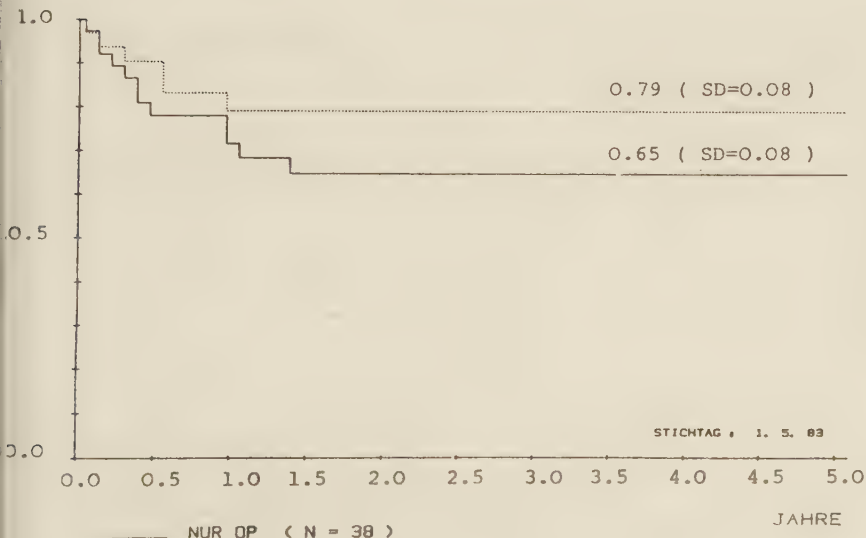

Abb. 19
Kumulativer Anteil der Patienten in Gruppe 1 (BCG-ZWP und OP ···) und in Gruppe 2 (OP —) in kompletter Tumorremission (zensiert).

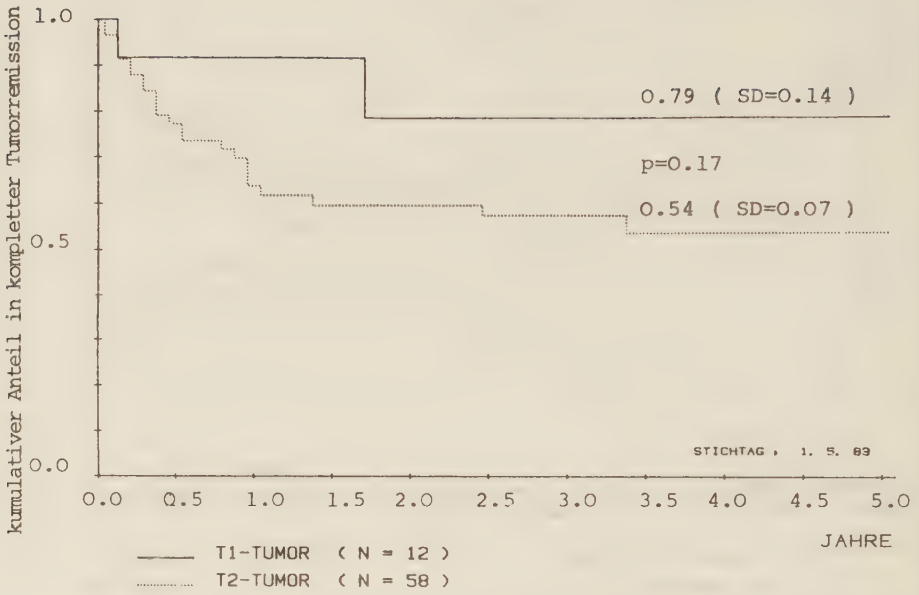

Abb. 20

Kumulativer Anteil aller Patienten in kompletter Tumorremission nach Tumorstadium (T_1 —), (T_2 ···)(nicht zensiert).

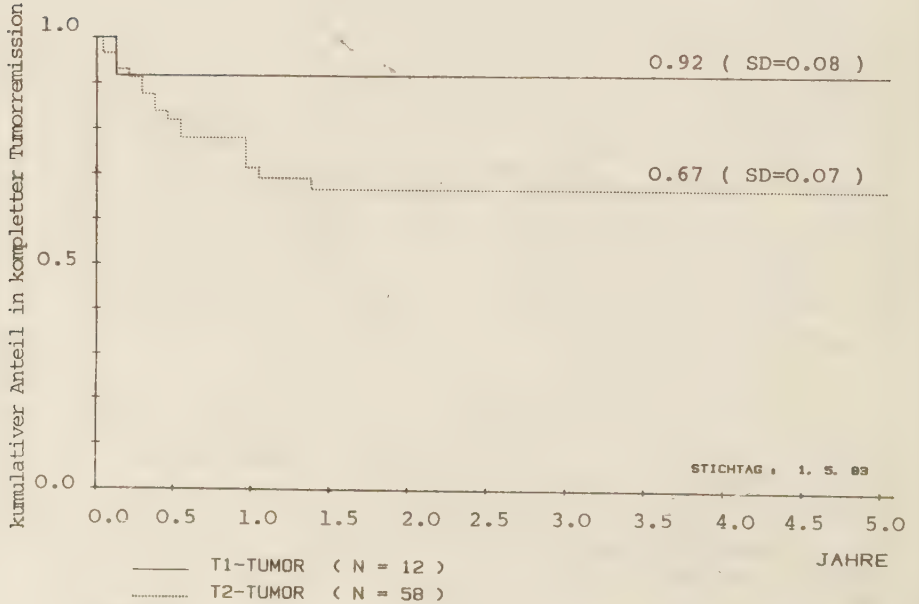

Abb. 21

Kumulativer Anteil aller Patienten in kompletter Tumorremission nach Tumorstadium (T_1 —), (T_2 ···)(zensiert).

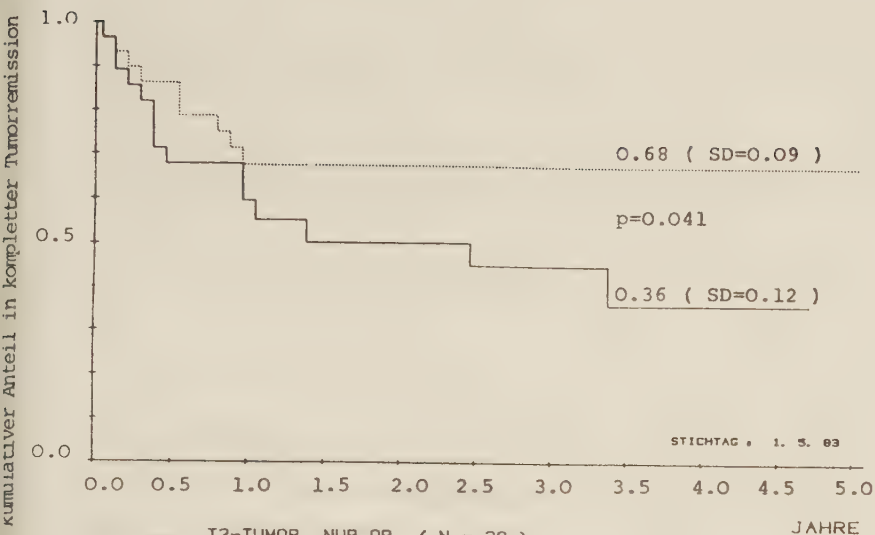

Abb. 22

Kumulativer Anteil der Patienten mit T_2-Tumoren in kompletter Tumorremission nach Therapie (nur OP —), (BCG-ZWP und OP ···) (nicht zensiert).

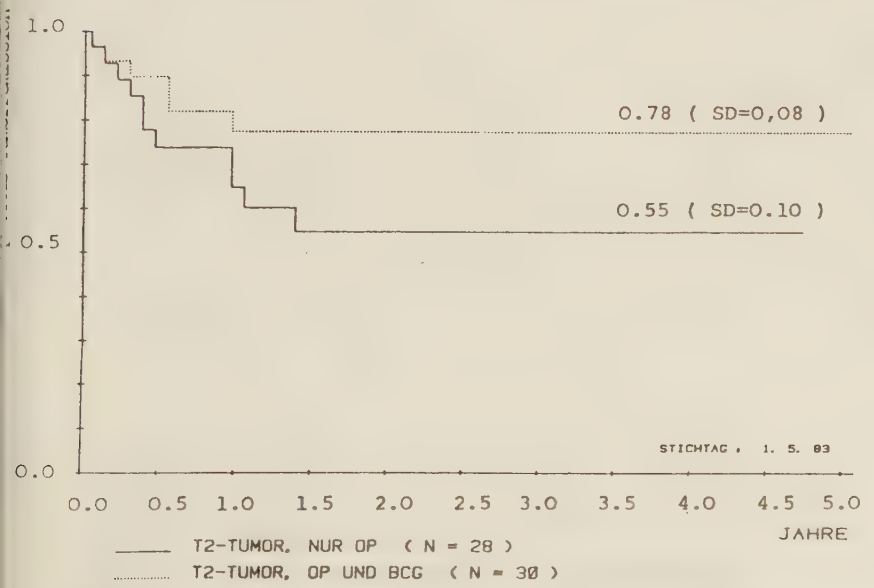

Abb. 23

Kumulativer Anteil der Patienten mit T_2-Tumoren in kompletter Tumorremission nach Therapie (nur OP —), (BCG-ZWP und OP ···) (zensiert).

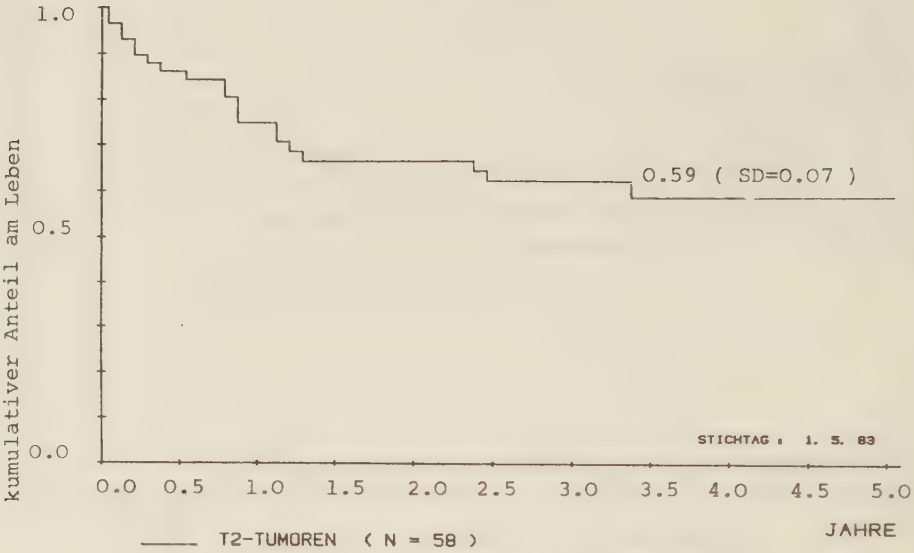

Abb. 24
Kumulativer Anteil am Leben der Patienten mit T_2-Tumoren beider Therapiegruppen.

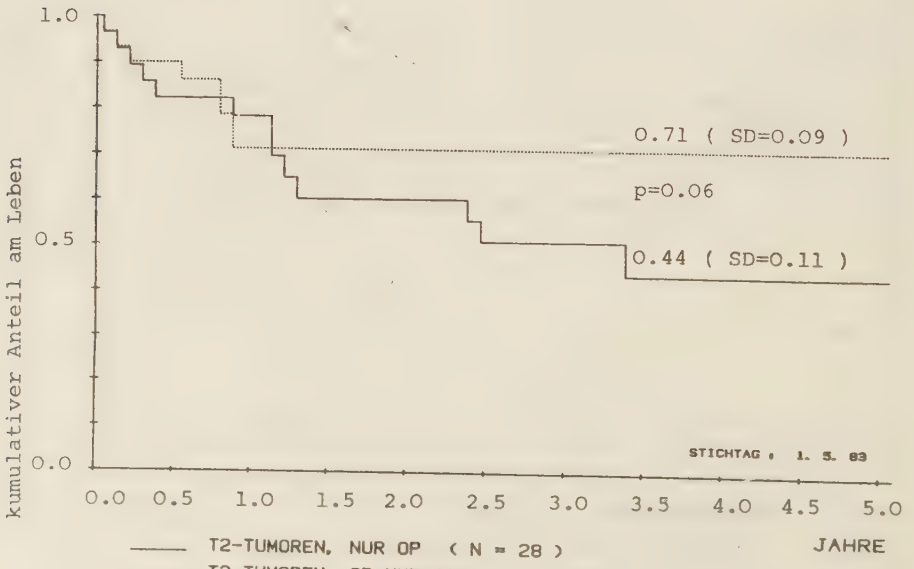

Abb. 25
Kumulativer Anteil am Leben der Patienten mit T_2-Tumoren der Gruppe 1 (BCG-ZWP und OP •••) und Gruppe 2 (OP ——).

(0,22) (die Ergebnisse sind in den Abbildungen 16 bis 25 graphisch dargestellt).

Der Vergleich der T_1 mit den T_2-Tumoren ergibt einen prozentualen Unterschied von 25 % (25 %), p = 0,17 (0,08). Die Patienten mit T_1-Tumoren zeigen erwartungsgemäß einen günstigeren Wert von 79 % (92 %) hinsichtlich der ersten Remission gegenüber 54 % (67 %) bei Patienten mit T_2-Tumoren.

Schlüsselt man die T_2-Tumoren nach Therapieart auf, läßt sich ein Unterschied von 32 % (23 %) ablesen. Die mit BCG-ZWP vorbehandelten Patienten befanden sich zu 68 % (78 %) in kompletter erster Remission; die ausschließlich operierten Patienten dagegen nur zu 36 % (55 %). Der p-Wert beträgt hier 0,041 (0,096).

Der kumulative Anteil der Patienten mit T_2-Tumoren am Leben beträgt 59 %, Gruppe 1 mit 71 %, Gruppe 2 mit 44 %. Der p-Wert beträgt 0,06.

5. DISKUSSION

Die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen steht im Vordergrund der onkologischen Tätigkeit der Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie. Dabei ist die Prognose für Patienten dieser überwiegend in die regionären, submandibulären und zervikalen Lymphknoten metastasierenden Karzinome als schlecht zu bezeichnen (FRIES et al., 1977).

Mit Hilfe radikalchirurgischer Maßnahmen steht eine erfolgreiche Art der Therapie zur Verfügung. Dennoch können nicht erfaßte Tumorzellnester und versprengte Tumorzellen Rezidive und Metastasen herbeiführen. Um diese bei der Therapie mit zu erfassen wird die Radikalchirurgie durch Chemo- und Strahlentherapie oder einer Kombination von beidem ergänzt.

Alle diese konventionellen therapeutischen Anwendungen führen zu einer weiteren Beeinträchtigung des bereits durch das Malignom vorgeschädigten Immunsystems (BIER et al., 1977) und damit zur Depression der körpereigenen unspezifischen Immunreaktivität (BIER et al., 1978, 1981). Eine Stimulierung dieser körpereigenen Antitumorreaktivität ist die Aufgabe der Immuntherapie. Als geeignetes Therapeutikum erwies sich dabei BCG, für das im syngenen Tiermodell (ZBAR et al., 1972), bei autochthon auftretenden Plattenepithelkarzinomen des Auges (KLEINSCHUSTER et al., 1977) und auch in klinischen Versuchen (MORTON et al., 1974) therapeutische Eigenschaften nachgewiesen werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Kombination von Immuntherapie mit BCG-ZWP und anschließender, radikal intendierter Operation zur Verlängerung der Remissionsphase und Erhöhung der Überlebenschance von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle, die das Stadium $T_2N_2M_0$ nicht überschreiten sollten, gegen-

über ausschließlich operierten Patienten, führt. Um die Nebenwirkungen von lebend-BCG auf den menschlichen Organismus auszuschließen (ZBAR et al., 1972a, 1979; SPARKS et al., 1973; ROSENBERG et al., 1976, 1978), wurde zur intratumoralen Injektion eine BCG-Zellwandpräparation verwendet, deren Tumorreaktivität sich nicht von der des lebend-BCG zu unterscheiden scheint (BIER et al., 1981).

In 74 Monaten wurden 70 Patienten beobachtet. 32 erhielten vor der Operation eine einmalige intratumorale BCG-ZWP-Injektion. Für diese Gruppe ergab die Life-Table-Analyse hinsichtlich der kompletten ersten Remission mit 70 % einen günstigeren Wert als für die Vergleichsgruppe mit 57 %, die ausschließlich operiert wurde (Abb. 18). 20 Patienten der immuntherapierten Patienten waren bis zum Stichtag tumorfrei, 2 befinden sich nach der Operation eines Rezidivs noch am Leben. Für die Patienten mit T_2-Tumoren wurde eine gesondere Life-Table-Analyse durchgeführt. Die ausgeglichene Patientenzahl (BCG-ZWP + $\hat{O}P$ = 30; OP = 28) gestattet eine gute Vergleichbarkeit der Werte (Abb. 22). 68 % der immuntherapierten Patienten befinden sich in erster Remission und differieren dabei mit nur 2 % von der Gesamtpopulation der T_1- und T_2-Tumoren. In der ausschließlich chirurgisch behandelten Kontrollgruppe ergeben sich wesentlich ungünstigere Aussagen. Nur 36 % der T_2-Tumorträger befinden sich in erster Remission, das heißt, sie liegen 11 % unter der Gesamtgruppe und 32 % unter den immuntherapierten Patienten. Hier kommt die schlechtere Prognose für die größeren Tumoren voll zum tragen, wohingegen dieser Nachteil durch die Immuntherapie abgefangen scheint.

So befinden sich 71 % (Abb. 25) der BCG-ZWP behandelten T_2-Träger gegenüber 44 % ausschließlich operierter Patienten am Leben.

Eine Klassifikation hinsichtlich der Tumorlokalisation, Alter und Geschlecht erfolgte nicht, da die Patientenzahl dafür bisher noch zu begrenzt ist.

5.1. Klinische Beobachtungen

Die in dieser Studie BCG-ZWP-induzierten lokalen Reaktionsverläufe waren, bis auf eine Ausnahme, bei allen Patienten identisch. Wir beobachteten Ulzerationen des Tumors mit umgebender entzündlicher Infiltration, die bis zum Zeitpunkt der Operation ausgeheilt waren. Mit Verzögerung von 1 bis 2 Tagen traten diese Erscheinungen auch in den regionären Lymphknoten auf. Direkt vergleichbare humane Studien mit BCG-ZWP sind bis zum Stichtag 01.05.1983 nicht verfügbar, dennoch können den in unserer Studie aufgetretenen Erscheinungen Beobachtungen anderer Autoren mit lebend-BCG gegenüber gestellt werden. Hierbei bietet sich besonders die vielfach erprobte Therapie des gut beobachtbaren malignen Melanoms an. PINSKY et al. (1973) beschrieben entzündliche Reaktionen und Ulzerationen bei 21 intralesional behandelten Patienten, gefolgt von totaler Regression in 10 und partieller Regression in 5 Fällen. MORTON (1974) weist sogar bei 90 % seiner Patienten eine Regression infizierter Knoten auf. PLESNICAR und RUDOLF (1982) stellten bei 5 Patienten mit zahlreichen kleineren Hautmetastasen und 9 Patienten mit wenigen größeren Metastasen nach 3 Monaten Totalregressionen bei allen behandelten Patienten fest. Sie kombinierten allerdings die BCG-Injektionen mit Bestrahlungen. Bei unseren Patienten konnte überwiegend eine meßbare, partielle Tumorregression festgestellt werden. Eine Totalregression trat dabei nicht auf, da wahrscheinlich der Abstand zwischen BCG-ZWP-Injektion und Tumorexzision zu kurz war. Diese Vermutung wird durch Berichte unterstützt, daß Regressionen erst nach 4 Monaten auftreten (PINSKY, 1973).

In einer tierexperimentellen Studie zeigten BIER und Mitarbeiter (1981) die direkte Vergleichbarkeit von lebend-BCG und BCG-ZWP hinsichtlich der entzündlichen und sogar der kurativen Folgen. Neben den lokalen Reaktionen verursacht BCG-ZWP auch allgemeine Folgen, die mit den durch lebend-BCG hervorgerufenen übereinstimmten. So errechnete sich am 1. und 3. Tag nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion in unserer Studie eine signifikante Erhöhung der Köpertemperatur (Abb. 10). Neben kurzzeitiger Pulsfrequenzerhöhung (Abb. 11) trat bei 2 Patienten leichter Schüttelfrost, bei 3 Übelkeit mit Erbrechen auf. Die Laborwerte ergaben keine Veränderung gegenüber den prätherapeutischen Daten, außer einer kurzfristigen Leukozytopenie, mit erniedrigter Lymphozytenzahl und kompensatorisch erhöhter Zahl der segmentkernigen Leukozyten. Über diese, im normalen Rahmen liegenden, Nebenwirkungen hinausgehende Komplikationen berichtete PINSKY 1973. Eine Patientin mit malignem Melanom zeigte nach der 3. Anwendung von lebend-BCG schwere Hyperreaktivität mit Erythemen, hohem Fieber, begleitet von Ruhelosigkeit, Hypertension und Oligurie. Nach Behandlung mit Isoniazid, Antihistaminika und Kortikosteroiden klangen die Erscheinungen nach wenigen Tagen ab. Zwei tödliche Ausgänge schilderte McKHANN (1975) nach allergischer Hypersensibilisierung verbunden mit hohem Fieber, Koagulopathien, Hypertension und Anurie. GAIL (1981) hingegen hält es für unwahrscheinlich, daß der von ihm dokumentierte Todesfall einer postoperativ immuntherapierten Patientin mit der von McKHANN beschriebenen Hypersensibilität identisch ist.

Weitere toxische Auswirkungen mit Thrombozytopenien mit Werten bis zu 3.000 Zellen/mm^3 (NORTON et al., 1978), Hepatomegalien und Leberdysfunktionen mit überwiegend erhöhter alkalischer Phosphatase (PINSKY et al., 1973; SPARKS et al., 1973; RICHMAN et al., 1975; McKNEALLY et al., 1976; ROSENBERG et al., 1978) wurden ebenso angegeben wie genera-

lisierte Infektionen mit BCG (SPARKS et al., 1973; ROSENBERG, 1978). Diese zahlreichen Nebeneffekte sind wahrscheinlich auf zwei Faktoren zurückzuführen; erstens wurde in allen Studien lebend-BCG benutzt, das eine allgemeine Septikämie verursacht, zweitens wurden überwiegend Mehrfachinjektionen durchgeführt, die zu lokalen und sogar generalisierten hyperergischen Reaktionen führten.

Beide Faktoren trafen für die von uns durchgeführte Studie nicht zu und trotzdem ereignete sich ein schwerer Zwischenfall mit fatalem Ausgang. 10 Tage nach intratumoraler BCG-ZWP-Injektion verstarb ein Patient, nachdem es auf Grund einer prätherapeutischen Vorsensibilisierung zu einem paradoxen Effekt einer BCG-induzierten Immunsuppression gekommen war und dadurch eine bakterielle Infektion zum Tod des Patienten im septischen Schock geführt hat (BIER et al., in Vorbereitung). Als direkte Ursache für die überwiegend kontralateral vom BCG-ZWP-Injektionsort liegende bakterielle Infektion muß möglicherweise einer der völlig zerstörten Zähne im rechten Unterkiefer des Patienten verantwortlich gemacht werden. Ein negativer mikrobiologischer Befund sprach gegen eine Infektionseinschleppung durch eine bakteriell kontaminierte BCG-ZWP-Behandlung. Auch reagierte ein mit der identischen Präparations-Charge zum gleichen Zeitpunkt therapierter Patient völlig unauffällig. Dieser Vorfall führt bei Fortsetzung der Studie zu drei Konsequenzen: 1. Vor Aufnahme des Patienten muß eine intensive anamnestische und klinische Fahndung nach einer durchgemachten Tuberkulose erfolgen. 2. Potentielle Infektionsursachen, wie beherdete Zähne und andere pathologische Befunde, müssen bereits vor der BCG-ZWP-Therapie saniert werden. 3. Aus Sicherheitsgründen hat eine prophylaktische Antibiotika-Therapie einen Tag vor der BCG-ZWP-Injektion einzusetzen, die für mindestens 12 Tage beibehalten wird.

5.2. Immunologische Beobachtungen

Zur qualitativen Messung der zellvermittelten Immunität in vivo wurde in dieser Studie die Ausbildung einer Hautreaktivität vom verzögerten Typ auf antigene Substanzen gewählt. Es stellte sich die Frage, ob entsprechend dem klinischen Bild die Veränderung der Immunreaktivität Rückschlüsse auf die Remissionsphase und rezidivfreie Intervalle zuläßt. Zur Testung wurden daher prä- und posttherapeutisch bei unseren Patienten PPD- und DNCB-Hautteste angelegt.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen hinsichtlich der Verwertbarkeit dieser Tests. So wies MORTON 1974 eine direkte Korrelation zwischen DNCB-Hautreaktivität und BCG-induzierter Immunantwort nach. Ebenso führt NATHANSON 1973 den Fehlschlag seiner Immuntherapie auf einen "relativen Status der Anergie", in Ausdruck einer negativen PPD-Testung, zurück. Für die von uns immuntherapierten Patienten konnten wir gegenüber der Kontrollgruppe eine geringfügige Zunahme der Reaktion auf DNCB verzeichnen. Hinsichtlich der Bestimmung von PPD reagierten beide Gruppen posttherapeutisch mit einer dosisabhängigen Steigerung der Hautreaktion. Einen Hinweis auf die klinischen Erfolge der BCG-ZWP-Therapie war den Hauttesten nicht zu entnehmen. Dieses Ergebnis wird durch die Untersuchung von BIER (1981) unterstützt, der nach Auswertung unspezifischer Immunparameter bei 30 Patienten mit einem Plattenepithelkarziom der Mundhöhle keine klinisch relevanten Aussagen erhält.

Um geeignete Untersuchungsparameter zu erhalten, wird nach tumorspezifischen Testsystemen gesucht. In diesem Zusammenhang wurde bei uns damit begonnen, menschliche Plattenepithelkarzinome im Labor anzuzüchten und die zytotoxische

Aktivität immunkompetenter Zellen unserer Tumorpatienten auf in vitro wachsende Karzinomzellen zu prüfen. Die geringe Anzahl der Patienten läßt bisher noch keine verwertbare Aussagen zu. Daneben wurden T-Zellbestimmungen mit Hilfe des Rosetten-Tests angesetzt. Gerade in Bezug auf die Aussagekraft dieses immunologischen Tests fand OLDHAM 1982 enttäuschende Daten, obgleich Untersuchungen seiner Arbeitsgruppe einige Jahre zuvor einen Nutzen dieses Verfahrens nachwiesen (OLDHAM et al., 1976c).

Die komplexen immunologischen Mechanismen, die durch BCG ausgelöst werden, wurden einführend schon diskutiert. Sie finden ihren Ausdruck in einem bestimmten histopathologischen Erscheinungsbild, das in dem injizierten Tumorareal und den drainierenden Lymphknoten identisch ist. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von HANNA und Mitarbeitern (1972a, b; 1973) zeigten identische histologische Abläufe wie die humanen Studien von ROSENBERG 1976.

Innerhalb von 3 bis 6 Stunden nach intratumoraler BCG-Injektion entwickelte sich eine entzündliche Reaktion in Gestalt von polymorphkernigen Leukozyten und mononukleären Zellen zunehmender Zahl. LIEBERMANN (1975) beobachtete nach 24 Stunden nach BCG-Injektion eintretenden Zelltod und 2 bis 3 Wochen später waren die Tumorzellen durch granulomatöses Gewebe vollständig ersetzt, das restliche Pigment war von Makrophagen phagozytiert.

6. SCHLUSSBEMERKUNG

Die von uns gestellte Frage, ob sich durch die einmalige Injektion eines BCG-Zellwandpräparates vor radikalchirurgischen Maßnahmen ein günstigeres Verhalten hinsichtlich der Remission und Überlebenschance ergibt als bei ausschließlich durchgeführter Operation, läßt bei vorsichtiger Deutung der Ergebnisse einen positiven Trend zugunsten der Immuntherapie erkennen. Obwohl noch nicht statistisch signifikant, beträgt der kumulative Anteil der Patienten mit Kombinationstherapie in kompletter erster Remission 70 % gegenüber 47 % in der Kontrollgruppe. Bis zum Stichtag waren 20 von 32 Patienten nach Immuntherapie tumorfrei. Die für lebend-BCG bekannten Nebenwirkungen konnten durch die Verwendung eines Zellwandpräparates erheblich reduziert werden. Dennoch forderte ein nur mittelbar mit der BCG-Injektion zusammenhängender Zwischenfall eine Änderung der Therapie, die sich auf die anamnestische und klinische Vorbehandlung der Patienten bezieht.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Aufbauend auf tierexperimentelle Studien wurde mit der vorliegenden Arbeit eine klinische Studie mit einer BCG-Zellwandpräparation (BCG-ZWP) entwickelt. In diese prospektive, randomisierte Untersuchung wurden bisher 70 Patienten mit einem begrenzten, vorher unbehandelten Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle ($T_{1-2}N_{0-2}M_0$) aufgenommen. Es sollte geprüft werden, ob sich für die 32 Patienten, die präoperativ eine einmalige intratumorale Injektion BCG-ZWP erhielten, eine Verlängerung der Remissionsphase und Überlebenschance gegenüber den 38 ausschließlich operativ therapierten Patienten ergeben würde. Nach 74 Monaten Laufzeit beträgt die komplette erste Remission für die BCG-ZWP- + OP-Gruppe 70 %, für die reine OP-Gruppe 47 %.

Obwohl die Ergebnisse statistisch noch nicht signifikant sind, zeichnet sich in der Gruppe der T_2-Tumoren ein positiver Trend zugunsten der Immuntherapie ab, denn hier beträgt die Remission in Gruppe 1 (BCG-ZWP + OP) 71 % gegenüber 44 % in Gruppe 2 (OP).

Die BCG-Injektion wurde von einem kurzfristigen Temperaturanstieg und einer Leukozytopenie begleitet. Bis auf eine Ausnahme zeigte die Behandlung keine ernsthaften Komplikationen. Ein Patient verstarb 10 Tage nach Injektion an einer nur mittelbar durch die Immuntherapie verursachten Infektion im septischen Schock.

8. LITERATURVERZEICHNIS

BIER, J., K. BITTER, U. NICKLISCH:
Immundefekte bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 1, 210, 1977

BIER, J., K. BITTER, U. NICKLISCH:
Unspecific cellular immunity before therapy with squamous cell carcinoma of head and neck.
J. max.-fac. Surg. 6, 75, 1978

BIER, J., U. NICKLISCH:
Immunreaktivität und Therapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 5, 135, 1981

BIER, J., H. BIER, S. KLEINSCHUSTER, H. RAPP:
II. Teil: Experimentelle Untersuchungen an Inzucht-Meerschweinen mit transplantierten Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir., Sonderdruck, 210-220, 1981

BIER, J.:
Immunologische Anergie mit septischem Schock nach intratumoraler BCG Zellwandpräparation-Therapie.
In Vorbereitung

BIOZZI, G. et al.:
Etude de l'activité granulopexique du système reticulo-endothélial au cours de l'infection tuberculeuse expérimentale de la souris.
Ann. Inst. Pasteur, 87, 291, 1954

BORNSTEIN, A.S., M.J. MASTRANGELO, H. SULIT:
Immunotherapy of melanoma with intralesional BCG.
Natl. Cancer Inst. Monogr. 39, 213, 1973

CALMETTE, A.:
Tubercle Bacillus Infection and Tuberculosis in Man and Animals.
Williams and Wilkens, Baltimore, 1923

CHUNG, E.B., B. ZBAR, H.J. RAPP:
Tumor regression mediated by Mycobacterium bovis (strain BCG): Effects of isonicotinic acid hydracide, cortisone acetate and antithymocyte serum.
J. Natl. Cancer Inst., 51, 241, 1973

COLEY, W.B.:
Further observations upon the treatment of malignant tumors with the toxin of erysipelas and Bacillus prodigiosus, with a report of 160 cases.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 65, 157, 1896

CRISPEN, R.G.:
Immunoprophylaxis with BCG. In: Neoplasm immunity: BCG vaccination. Ed.: R.G. Crispen, Chicago, Ill.
Semin. Oncol. 1, 311-317, 1974

CUTLER, S.J., F. EDERER:
Maximum utilization of the life table method in analyzing survival.
J. Chron. Dis. 8, 699, 1958

EBSTEIN, W.L., A.M. KLINGMAN:
The interference phenomenon in allergic contact dermatibilis.
J. Invest. Dermat. 31, 103, 1958

EHRLICH, P. (1900):
zitiert nach Ehrlich, P., Himmelweit, P.: Gesammelte Werke, Band 2.
Springer, Berlin 1957

EICKHOFF, T.C.:
The current status of BCG immunization against tuberculosis.
Annu. Rev. Med., 28, 411-423, 1977

EILBER, F.R., E.C. HOLMES, D.L. MORTON:
Immunotherapy experiments with methylcholanthrene-induced guinea pig liposarcoma.
J. Natl. Cancer Inst., 46, 803, 1971

FINKELSTEIN, J.Z., K.L. TITTLE, D.T. IMAGAWA:
Immunoprophylaxis and immunotherapy of leukaemia with B.C.G.
Lancet 2, 875, 1972

FRIES, R., H. PLATZ, R. WAGNER, A. STICKLER:
Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation (Etagen und Bezirke) des Primärtumors.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts-Chir., 1, 127, 1977

GAIL, M.H., R.K. OLDHAM, E.C. HOLMES, et al.:
Early side effects of intrathoric BCG therapy in patients with stage I squamous cell carcinoma, adenocarcinoma or large cell carcinoma.
Cancer Immunol. Immunother., 10, 129, 1981

GUERIN, L.:

The history of BCG. BCG vaccination against tuberculosis. (Ed.: S.R. Rosenthal)
Boston, Little, Brown and Company, pp. 48-53, 1957

HALPERN, B.N., G. BIOZZI, C. STIFFEL:

Effet de la stimulation du système réticulo-endothéliale par l'inoculation du bacielle Calmette-Guerin sur le développement de l'épithelioma atypique T-8 de Guérin chez le rat.
C.R. Soc. Biol., 153, 919, 1959

HANNA, M.G., Jr., B. ZBAR, H.J. RAPP:

Histopathology of tumor regression after intralesional injection of Mycobacterium bovis. I. Tumor growth and metastases.
J. Natl. Cancer Inst., 48, 1441, 1972a

HANNA, M.G., Jr., B. ZBAR, H.J. RAPP:

Histopathology of tumor regression after intralesional injection of Mycobacterium bovis. II. Comparative effects of vaccina virus, oxazolone and turpentine.
J. Natl. Cancer Inst., 48, 1697, 1972b

HANNA, M.G., M.J. SNODGRASS, B. ZBAR:

Histopathology of tumor regression after intralesional injection of Mycobacterium bovis. IV. Development of immunity to tumor-cells and BCG.
J. Natl. Cancer Inst., 51, 1879, 1973

HATTORI, S., M. MATSUDA:

Relationship between cancer and tuberculosis. II. A retarding effect of BCG inoculation for tumor induction in mice with INH or urethane-4NQO injections.
Kekkaku, 39, 449, 1964

HERSH, E.M., et al.:
Immunocompetence, immunodeficiency and prognosis in cancer.
N. Y. Acad. Sci., 276, 386, 1976

HUNT, J.S., M.J. SILVERSTEIN, F. SPARKS, et al.:
Granulomatous hepatitis: A complication of BCG immunotherapy.
Lancet, 2, 820, 1973

KHALIL, A., et al.:
Histologic reaction of the thymus, spleen and lymph nodes to intravenous and subcutaneous BCG injections.
Biomedicine, 22, 112, 1975

LAPPE, M.A.:
Evidence for the antigenicity of papillomas induced by 3-methyl-cholanthrene.
J. Natl. Cancer Inst., 40, 823, 1968

KLEINSCHUSTER, S.J., H.J. RAPP, D.L. LUEKER, R. KAINER:
Regression of bovine ocular carcinoma by treatment with mycobacterial vaccine.
J. Natl. Cancer Inst., 58, 1807, 1977

KLEINSCHUSTER, S. J., et al.:
Intratumoral BCG-cell-wall-preparation therapy and surgery in bovine ocular carcinoma.
Head and Neck Surgery, 5, 401-409, 1983

LIEBERMAN, R., J. WYBRAN, H.H. FADENBERG:
Immunopathologic changes in patients with cutaneous malignant melanoma following intratumoral inoculation of BCG: correlation with cell-mediated immunity.
Int. J. Cancer, 14, 401, 1974

LIEBERMAN, R., J. WYBRAN, W. EPSTEIN:
The immunologic and histopathologic changes of BCG-mediated tumor regression in patients with malignant melanoma.
Cancer, 35, 756, 1975

MACKANESS, G.B., et al.:
Immunopotentiation with BCG: I. Immune response to different strains and preparations.
J. Natl. Cancer Inst., 51, 1655, 1973

MACKHANN, C.F., C.G. HENDRICKSON, L.E. SPITLER, et al.:
Immunotherapy of melanoma with BCG: two fatalities following intralesional injection.
Cancer, 35, 514-520, 1975

MCKNEALLY, M.E., C. MAVER, N.W. KAUSEL:
Regional immunotherapy of lung cancer with intrapleural BCG.
Lancet, 1, 377, 1976

MELTZER, M.S.:
Cytotoxicity in vitro by products of specifically stimulated spleen cells. Suspectibility of tumor cells and normal cells.
J. Natl. Cancer Inst., 49, 1439, 1972

MORTON , D.L., F.R. EILBER:
Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma.
Surgery, 68, 158-164, 1970

MORTON, D.L., F.R. EILBER, W.L. JOSEPH:
Immunologic factors in human sarkomas and melanoms. A rational basis for immunotherapy.
Ann. Surg., 172, 740, 1970

MORTON, D.L., E.C. HOLMES, F.R. EILBER:
Immunological aspects of neoplasia: A rational basis for immunotherapy.
Ann. Intern. Med., 74, 587, 1971

MORTON, D.L., F.R. EILBER, E.C. HOLMES, et al.:
BCG immunotherapy of malignant melanoma: Summary of a seven year experience.
Annal. Surg., 180 (4), 635, 1974

NAUTS, H.C.:
The apparently beneficial effects of bacterial infection on host resistance to cancer.
N. Y. Cancer R. Inst. Monogr., 1, 1, 1969a

NAUTS, H.C.:
The apparently beneficial effects of bacterial infection on host resistance to cancer.
N.Y. Cancer R. Inst. Monogr., 2, 373, 1969b

NATHANSON, L.:
Regression of intradermal melanoma after intralesional injection of Mycobacterium bovis strain BCG.
Cancer Chemother. Rep., 56, 655-666, 1972

NORTON, J.A., N.R. SHULMAN, L. CORASH, et al.:
Severe thrombocytopenia following intralesional BCG therapy.
Cancer, 41, 820, 1978

OLD, L.J., D.A. CLARK, B. BENACERRAF:
The reticuloendothelial system and the neoplastic process.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 264, 1960

OLD, L.J., B. BENACERRAF, D.A. CLARK:
The role of the reticuloendothelial system in the host reaction to neoplasia.
Cancer Res., 21, 1281, 1961

OLDHAM, R.K., J.L. WEESE, R.B. PERLIN, et al.:
Immunological monitoring and immunotherapy in carcinoma of the lung.
Int. J. Cancer, 18, 739, 1976c

OLDHAM, R.K., M.H. GAIL, M.A. BAKER, et al.:
Immunological studies in a double blind randomized trial comparing intrapleural BCG against placebo in patients with resected stage I non-small cell lung cancer.
Cancer Immunol. Immunother., 13, 164-173, 1982

PIESSENS, W.F., et al.:
Effect of BCG in mammary tumor formation and cellular immunity in dimethylbenz-(a)anthracene-treated rats.
Cancer Res., 31, 1061, 1971

PINSKY, C.M., et al.:
Treatment of malignant melanoma by intratumoral injection of BCG.
Natl. Cancer Inst. Monogr., 39, 225, 1973

PLESNICAR, S., Z. RUDOLF:
Combined BCG and irradiation treatment of skin metastases originating from malignant melanoma.
Cancer, 50, 1100-1106, 1982

RAPPAPORT, H., A. KHALIL:
The immunoproliferative response of mice to intravenously and subcutaneously injected BCG. A histologic and histochemical study.
Cancer Immunol. Immunother., 1, 45, 1976

RICHMANN, S.P., G.M. MARLIGIT, R. WOLK, et al.:
Epilesional scarification.
J.A.M.A., 234, 1233, 1975

ROSENBERG, S.A., H.J. RAPP:
Intralesional immunotherapy of melanoma with BCG.
Med. Clin. N. Amer., 60, 419, 1976

ROSENBERG, S.A., C. SEIPP, H.F. SEARS:
Clinical and immunologic studies of dissemenated BCG infection.
Cancer, 41, 1771, 1978

SMITH, H.G., R.C. BAST Jr., B. ZBAR, H.J. RAPP:
Eradication of microscopic lymph node metastases after injection of living BCG adjuvant to the primary tumor.
J. Natl. Cancer Inst., 55, 1345-1352, 1975

SPARKS, F.C.:
Hazards and complications of BCG immunotherapy.
Med. Clin. N. Amer., 60, 499, 1976

SPARKS, F.C., M.J. SILVERSTEIN, et al.:
Complications of BCG immunotherapy in patients with cancer.
N. Engl. J. Med., 289, 827-830, 1973

SPARKS, F.C., H. HIGHTON, J.S. HUNT:
Generalized reaction associated with intratumor injection of BCG.
Chest., 68, 725, 1975

STJERNSWÄRD, J.:
Immune status of the primary host towards its own methylcholanthrene-induced sarcomas.
J. Natl. Cancer Inst., 40, 13, 1968

TRACEY, D.E., et al.:
BCG-induced murine effector cells. I. Cytolytic activity in peritoneal exsudates: An early response to BCG.
J. Immunol., 119, 1145, 1977

WEISS, D.W.:
Nonspecific stimulation and modulation of the immune response and of states of resistance by the methanol-extraction residue fraction of tubercle bacilli.
Natl. Cancer Inst. Monogr., 35, 157, 1972

WEPSIC, H.T., et al.:
The negative systemic effect of BCG cw inoculated intraperitoneally. I. In vivo demonstration of intramuscular tumor growth enhancement with Morris hepatomas.
Cancer Immunol. Immunother., 10, 217-225, 1981

YARKONI, E., B. ZBAR, H.J. RAPP:
Resistance to tumor growth in guinea pigs immunized with lyophilized tumor cells.
Cancer Immunol. Immunother., 2, 201, 1977

YARKONI, E., J.T. HUNTER, S. SUKUMAR, H.J. RAPP:
Active specific immunotherapy of guinea pigs with visceral tumor implants.
Cancer Immunol. Immunother., 12, 273-275, 1982

YARKONI, E., J.T. HUNTER, S. SUKUMAR:
A specific vaccine effective against stage I and stage II malignant disease in guinea pigs. Effects of variation in preparations and storage.
Cancer Immunol. Immunother., 14, 92-95, 1982

ZBAR, B.:
Tumor regression mediated by Mycobacterium bovis (strain BCG).
Natl. Cancer Inst. Monogr., 35, 341-345, 1972

ZBAR, B., T. TANAKA:
Immunotherapy of cancer, regression of tumors after intralesional injection of living Mycobacterium bovis.
Science, 172, 271-276, 1971

ZBAR, B., H.J. RAPP, E. RIBI:
Tumor suppression by all cell walls of Mycobacterium bovis attached to oil droplets.
J. Natl. Cancer Inst., 48, 831, 1972a

ZBAR, B., J. BERNSTEIN, G.L. BARTLETT, et al.:
Immunotherapy of cancer, regression of intradermal tumors and prevention of growth of lymph node metastases after intralesional injection of living Mycobacterium bovis.
J. Natl. Cancer Inst., 49, 119-124, 1972b

ZBAR, B., E. RIBI, H.J. RAPP:
An experimental model for immunotherapy of cancer.
Natl. Cancer Inst. Monogr., 39, 3-9, 1973

ZBAR, B., E. RIBI, T. MEYER, I. AZUMA, H.J. RAPP:
Immunotherapy of cancer: Regression of established intradermal tumor after intralesional injection of mycobacterial cell walls attached to oil droplets.
J. Natl. Cancer Inst., 52, 1571, 1974

ZBAR, B., E. RIBI, M. KELLY, D. GRANGER, C. EVANS, H. RAPP:
Immunologic approaches to the treatment of tumor cancer based on a guinea pig model.
Cancer Immunol. Immunother., 1, 127, 1976

Die Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit wurden in den Kieferchirurigschen Abteilungen des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, dem Knappschaftskrankenhaus Bochum und dem Akademischen Krankenhaus, Utrecht, durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas und die hilfsbereite Betreuung der Arbeit möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Dr. Jürgen Bier bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. J. Dickmann, Recklinghausen, und Dr. Schmitt, Utrecht, die mich bei der Aufnahme der Daten in Bochum und Utrecht jederzeit unterstützten.

Ebenfalls danke ich Herrn Diplom-Mathematiker U. Langermann für die Beratung bei der Erstellung der Life-Table-Analysen und Frau H. Wolynski und Frau E. Wartenberg für die freundliche Hilfe bei der Erhebung der labortechnischen Befunde.

LEBENSLAUF

Am 08.08.1956 wurde ich in Berlin als Tochter des Kaufmanns Eduard Malchin und seiner Ehefrau Ursula, geb. Kowalszyk, geboren.

Ostern 1963 wurde ich in die Vereinigte West-Tews-Grundschule eingeschult. 1967 wechselte ich zu der Nord-Grundschule über. Ab 1969 besuchte ich das Gymnasium Schadow-Oberschule, an dem ich 1975 mein Abitur bestand. 1975-1977 war ich als Hilfe in zwei Zahnärztlichen Praxen tätig.

Im SS 1977 begann ich das Studium der Veterinärmedizin und wechselte zum SS 1978 an den Fachbereich für Zahnmedizin über.

Im September 1982 erhielt ich die Bestallung als Zahnärztin. Seit Januar 1983 bin ich als Assistentin in einer Zahnarztpraxis tätig.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen